

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

70^{N°}

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Charles-Alexis BILLAUD

Né le 26 Décembre 1910, à Chateaubriant (Loire-Inférieure)

**A PROPOS DE
DEUX CAS DE SPIROCHÉTOSE ICTÉRO-HÉMORRAGIQUE
SPIROCHÉTOSE ET MICROBES DE SORTIE**

Président de Thèse : M. L. TANON, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1939



THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Charles-Alexis BILLAUD

Né le 26 Décembre 1910, à Chateaubriant (Loire-Inférieure)

A PROPOS DE

DEUX CAS DE SPIROCHÉTOSE ICTÉRO-HEMORRAGIQUE

SPIROCHÉTOSE ET MICROBES DE SORTIE

Président de Thèse : M. L. TANON, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1939

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	POLONOVSKI
Bactériologie	ROBERT DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI
Pathologie chirurgicale.....	MONDOR.
Anatomie pathologique.....	LE ROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	CHIRAY.
Clinique médicale.....	LOEPER
	CARNOT.
	CLERC.
	MARCEL LABBÉ.
	LEREBoullet.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants.....	
Clinique des maladies mentales et des ma-	
ladies de l'encéphale.....	
Clinique des maladies cutanées et syphi-	
litiques	
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses.....	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
	CUNEO
	GOSSET
Clinique chirurgicale.....	GREGOIRE
	JENCRMANT.
	TERRIEN.
Clinique ophtalmologique.....	CHEVASSU.
Clinique urologique	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique d'accouchements.....	LEVY-SOLAL.
	MOCQUOT.
Clinique gynécologique.....	OMBREDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et ortho-	RATHERY.
pédie	LEMAÏTRE.
Clinique thérapeutique médicale.....	PIERRE DUVAL.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	M. VILLARET.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	TROISIER.
Clinique propédeutique.....	
Clinique de la Tuberculose.....	
Clinique chirurgicale orthopédique de l'a-	
dulte	
Clinique cardiologique	MATHIEU.
Clinique de neuro-chirurgie	LAUBRY.
Assistance Médico-Sociale.....	CLOVIS VINCENT.
	N...
	HAZARD.
	HOVELACQUE
Professeurs sans chaire.....	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

MM.

Pathologie chirurgicale.. AMELINE.
 Pathologie médicale BARIETY.
 Pathologie médicale..... BÉNARD HENRI.
 Pathologie médicale..... BERNARD ETIENNE.
 Hydrologie..... BESANÇON JUSTIN.
 Pathologie médicale..... BOULIN.
 Histologie BULLIARD.
 Pathologie médicale..... CATHALA.
 Pathologie médicale..... CHEVALLIER.
 Pathologie médicale COSTE.
 Physique DOGNON.
 Urologie FEY.
 Pathologie chirurgicale.. FUNCK.
 Parasitologie GALLIARD.
 Bactériologie GASTINEL.
 Pathologie chirurgicale.. DE GAUDART D'ALLAINES.
 Physiologie GAYET.
 Pathologie médicale..... DE GENNES.
 Histologie GIROUD.
 Pathologie médicale..... HAGUENAU.
 O'ro-rhino-laryngologie .. HALPHEN.
 Anatomie pathologique.. HUGUENIN.
 Hygiène JOANNON.
 Obstétrique LACOMME.

Obstétrique LANTUÉJOUL.
 Pathologie médicale..... LAROCHE Guy.
 Parasitologie LAVIER.
 Pathologie médicale LELONG.
 Pathologie expérimentale LEMAIRE.
 Pathologie chirurgicale.. LEVEUF.
 Pharmacologie Mlle J. LEVY.
 Neurologie et Psychiâtrie LEVY-VALENSI.
 Pathologie chirurgicale . MÉNÉGAUX.
 Pathologie médicale..... MOLLARET
 Pathologie médicale..... MOREAU.
 Pathologie chirurgicale.. MOULONGUET.
 Pathologie médicale..... MOUQUIN.
 Pathologie chirurgicale.. FETIT ! UT ! II '
 Médecine légale..... PIÉDELIEVRE.
 Obstétrique PORTES.
 Ophtalmologie RENARD.
 Physiologie RICHET.
 Pathologie chirurgicale.. SÉNÈQUE.
 Pathologie médicale..... TURPIN.
 Obstétrique VIGNES.
 Pathologie chirurgicale.. WILMOTH.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

MM.

Pathologie chirurgicale.. ALGLAVE.
 Pharmacologie BUSQUET.
 Physiologie CHAILLEY-BERT.
 Obstétrique GUÉNIOT.
 Pathologie chirurgicale . HEITZ-BOYER.

Pathologie chirurgicale.. LARDENNOIS.
 Obstétrique LE LORIER.
 Parasitologie NEVEU-LEMAIRE
 Pathologie chirurgicale . SCHWARTZ.
 Obstétrique VAUDESCAL.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale	BASSET.	} Clinique chirurgicale
AUBERTIN.		BROCQ.	
BRULÉ.		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		VELTER.	
PASTEUR-VALLERY-			
RADOT.			
SEZARY.			
MM.	} Clinique obstétricale..		
ECALLE			
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT, agrégé.
Radiologie clinique.....	LEDOUX-LEBARD.
Stomatologie	RUPPE.
Puériculture	WEIL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE, A MA MERE

*Trop modeste témoignage de
ma profonde affection et de
ma grande reconnaissance pour
tout ce que je leur dois.*

A MES FRERES ET SŒURS

*Dont l'attachement est mon
plus précieux encouragement.*

A MA GRAND'MERE

A MES BELLES-SŒURS

A MES NEVEUX

A MES ONCLES ET TANTES

A TOUTE MA FAMILLE

A LA MÉMOIRE DE MADAME MARIE CAUDAL

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL THOBY

AU DOCTEUR ALBERT DELAUNAY

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR L. TANON

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Paris

Inspecteur Général des Services d'Hygiène
à la Préfecture de Police

Membre de l'Académie de Médecine

En témoignage de respectueuse gratitude pour le très grand honneur qu'il me fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LOUIS MARTIN

Directeur de l'Institut Pasteur

Membre de l'Institut

Membre de l'Académie de Médecine

Président du Conseil Supérieur d'Hygiène

En témoignage de ma respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR RENÉ MARTIN

Médecin de l'Hôpital de l'Institut Pasteur

Vous m'avez toujours témoigné la plus grande bienveillance, me guidant de vos conseils.

Je vous dois le sujet de cette thèse. Veuillez accepter ce témoignage de ma vive reconnaissance et de mon profond attachement.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX
DE NANTES ET DU HAVRE

STAGE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FAVREUL

MONSIEUR LE PROFESSEUR URBAIN MONNIER (*in mé-
moriám*)

EXTERNAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR GILBERT SOURDILLE

MONSIEUR LE DOCTEUR GABRIEL SOURDILLE

MONSIEUR LE DOCTEUR LEGRAND

MONSIEUR LE DOCTEUR GAUDUCHEAU

MONSIEUR LE PROFESSEUR HENRI LERAT (*in mémo-
riám*)

MONSIEUR LE PROFESSEUR PICHAT

MONSIEUR LE DOCTEUR JAGOT, (Saint-Nazaire)

MONSIEUR LE DOCTEUR HERVE, (Saint-Nazaire)

MONSIEUR LE DOCTEUR BIZARD (Saint-Nazaire)

MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS LEVESQUE (*in mémo-
riám*)

MONSIEUR LE DOCTEUR VIEL

MONSIEUR LE DOCTEUR BARON

MONSIEUR LE PROFESSEUR SEBILLEAU

INTERNAT

MONSIEUR LE DOCTEUR FILLIOL

MONSIEUR LE DOCTEUR GAMBILLARD

MONSIEUR LE DOCTEUR LE NOUENE

MONSIEUR LE DOCTEUR DUVAL

MONSIEUR LE DOCTEUR GAUCHET

MONSIEUR LE DOCTEUR STEMPOWSKI

MONSIEUR LE DOCTEUR VINZENT

MONSIEUR LE DOCTEUR VANIER

A MES MAÎTRES
DE L'INSTITUT ET DE L'HÔPITAL PASTEUR

MONSIEUR LE DOCTEUR DARRE

Médecin des Hôpitaux de Paris
Médecin de l'Hôpital Pasteur

MONSIEUR LE DOCTEUR RENÉ MARTIN

Médecin de l'Hôpital Pasteur

MONSIEUR LE DOCTEUR THIROLOIX

MONSIEUR LE DOCTEUR BOCCAGE

Médecins assistants de l'Hôpital Pasteur

MESSIEURS LES DOCTEURS DUMAS ET LEGROUX

Chefs de service à l'Institut Pasteur

A MES CAMARADES
D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

INTRODUCTION

En 1908, par conséquent six ans avant la découverte du micro-organisme pathogène de la spirochétose ictéro-hémorragique, Widal et Abrami publient dans les Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, l'observation d'un ictère grave infectieux avec rétention et avec urémie sèche par azotémie.

Cet ictère qui, en une semaine, se termina par la mort, était accompagné d'un syndrome méningé accentué.

Plusieurs hémocultures faites au cours de la maladie, mirent à la fois en évidence un staphylocoque doré et un bacille gram négatif ; ces mêmes germes furent retrouvés lors desensemencements d'organes, pratiqués après la mort, dans des conditions d'asepsie rigoureuse.

Les auteurs pensèrent alors pouvoir incriminer ces germes comme agents de cette affection mortelle. Mais ultérieurement, cinq ans après la découverte du spirochète d'Inada et Ido, MM. Martin et Pettit, qui furent en France les propagateurs de l'étude de la spiroché-

tose ictéro-hémorragique, démontrèrent à l'aide de l'observation détaillée de ce cas clinique, et des examens histocytologiques, l'identité des lésions avec celles de la spirochétose ictérogène.

« Dans l'observation en question, disent MM. Martin et Pettit, on retrouve non seulement les symptômes cliniques de la maladie Japonaise, mais aussi les diverses caractéristiques physiologiques, cytologiques et histologiques : hémorragies, raréfaction des globulins, oligurie, cholurie, azotémie, intégrité des voies biliaires, infiltration leucocytaire intra-tissulaire, régénération caryocinétique du foie et des reins, sclérose rénale prédominante au niveau de la substance médulaire, réaction méningée, etc... Le tableau est presque complet ; seule l'inoculation au cobaye a fait défaut. »

De toutes les particularités remarquables, présentées par cette observation, *nous désirons simplement attirer l'attention* sur l'une d'entr'elles, qui a pris de nos jours une grande importance, et qui réside en la présence chez ce malade atteint d'une spirochétose ictéro-hémorragique typique, de deux germes d'infection secondaire : un bacille gram négatif et un cocci gram positif. La présence de ces deux micro-organismes établissent dans cette observation initiale l'existence de ce que Maurice Nicolle a appelé : « microbes de sortie ».

Nous voulons insister sur cet aspect de la spirochétose parce que nous avons eu l'occasion, à l'Hôpital Pasteur, de suivre deux cas de maladie de Weil, dont

l'un se termina par la mort au cours d'une méningite aiguë à pneumo-bacilles de Friedlander, et dont l'autre fut marqué à la fin de la période d'état, par un diabète rénal dont nous avons pu noter les différentes modalités d'évolution.

Nos observations, surtout la première, sont à rapprocher de celle de Widal et Abrami dont nous venons d'esquisser le tableau, et sont également voisines de cas rapportés par d'autres auteurs dont nous ferons mention au cours de ce travail.

Notre but, est d'étudier, avec l'aide des travaux déjà publiés sur cette question, et surtout avec nos deux observations personnelles, cet aspect de la spirochétose ictéro-hémorragique qu'on lui attribue en admettant qu'elle est susceptible « de faire le lit » d'autres manifestations pathologiques.

PREMIÈRE PARTIE

HISTORIQUE

En novembre 1914, deux savants Japonais Inada et Ido découvrirent l'agent pathogène de la spirochétose ictéro-hémorragique dans le foie d'un cobaye inoculé avec le sang d'un malade atteint d'ictère infectieux.

Cette découverte, en donnant à tout un groupe d'ictères une individualité propre, a permis de bien connaître leurs particularités spécifiques.

Les travaux nippons ne furent connus en Europe qu'au mois de mars 1916, par un article paru dans le « *Journal of experimental Médecine* ».

Rétrospectivement, puisqu'il n'en parla qu'en 1926 à la Société Médicale des Hôpitaux, Netter se demandait si la petite épidémie d'ictère à rechutes qu'il eut l'occasion de suivre à Paris avec M. Ribadeau-Dumas en 1905, n'était pas d'origine spirochétosique. Ils l'avaient à ce moment attribué à une infection par le bacille paratyphique A, en raison de l'agglutination à un taux élevé de ce bacille par le sang de leurs huit malades.

Ils se rappellent néanmoins que ces malades arrivaient de villégiature sur une plage du Pas-de-Calais où la présence de rats était bien établie et où plus tard on devait trouver les premiers cas de spirochétose sur le front allié dans les Flandres.

Nous avons déjà dit comment MM. Martin et Pettit portèrent un diagnostic rétrospectif de spirochétose ictéro-hémorragique et comment l'observation de MM. Widal et Abrami publiée en 1908, devenait en France non seulement la première publication de spirochétose indiscutable, mais encore l'observation initiale de maladie de Weil avec association de germes bactériens.

Pendant l'été de 1915, MM. Armand Delille, Sarrailhé, Paiseau et Clunet observèrent aux Dardanelles dans le camp retranché de Sebd-ul-Bahr une épidémie d'ictère, dans laquelle l'hémoculture permit dans de nombreux cas d'isoler un bacille paratyphique voisin du type B.

Pendant la guerre, MM. Carnot et Weill-Hallé isolèrent au cours d'une petite épidémie d'ictère infectieux, un bacille du groupe typhique que plusieurs réactions biologiques rapprochent plus spécialement du para B.

A cette époque on ne connaissait pas encore la découverte récente d'Inada et Ido et par conséquent aucune recherche ne put être faite en ce sens.

Cependant, on peut se demander actuellement, alors que l'on connaît la particularité de la spirochétose ictérigène d'extérioriser des germes microbiens, diffé-

rents de son micro-organisme spécifique, si ces ictères n'étaient pas dus au *spirochæta ictéro-hémorragiæ*.

A Verdun, d'août à novembre 1915, G. Raillet eut l'occasion de donner ses soins à des malades chez lesquels il portait le diagnostic d'ictères graves à Para B ou de paratyphoïde B avec ictère à rechutes. Il identifia, rétrospectivement ces cas à la spirochétose ictéro-hémorragique.

Il nous est difficile de savoir en quel endroit classer exactement l'observation que M. Jean Troisier communiqua incidemment à la Société Médicale des Hôpitaux, lors de la séance du 26 février 1926.

En effet le chasseur à cheval dont il résume l'histoire clinique, fut soigné par lui en décembre 1915, pour un ictère infectieux à rechute, qui se compliqua au cours de la convalescence d'une paratyphoïde A. Ce n'est qu'en septembre 1924 que la véritable étiologie de cet ictère fut découvert grâce à un séro-diagnostic pour la spirochétose ictérigène, positif à 1/250.

Nous ne citerons également que pour mémoire, les cas de spirochétoses méningés associés à des germes de surinfection pseudo-méningococciques. C'est l'ensemble de ces cas que l'on a réuni sous le nom de « spirochétose de Lorient » et qui fit naître à l'époque tant de controverses.

L'énigme de cette épidémie qui éclata en 1917 à Lorient reste entière.

Le Professeur Pettit qui étudia particulièrement la question conclut avec beaucoup de sagacité dans son ouvrage sur les spirochétidés : « Vraisemblablement,

le *Sp. Pettiti* englobe plusieurs organismes, dont les uns sont des commensaux et dont les autres représentent les facteurs de pyrécies mal classées... On a imputé à ce micro-organisme des manifestations cliniques qui lui sont complètement étrangères ».

En 1917, Garnier et Reilly publient un cas indiscutable de spirochétose ictéro-hémorragique et de fièvre typhoïde associées.

Citons pour respecter l'ordre chronologique, l'observation de J. Tapie parue le 17 janvier 1918 dans le Progrès Médical qui relate au cours d'un ictère infectieux, l'association d'un bacille paratyphique B et d'un spirochète non pathogène pour le cobaye.

En 1926, Widal et Weissenbach publient à la Société Médicale des Hôpitaux un cas datant de 1919, dans lequel on voit apparaître au cours d'une spirochétose, une bacillémie à germe très voisin du paratyphique B.

La même année paraît l'observation de Bruhl et Ferru dans laquelle le séro-diagnostic de la spirochétose ictéro-hémorragique était positif, le séro-diagnostic étant négatif pour les souches d'Eberth et de para A et B du laboratoire, mais positif pour le bacille isolé du sang du malade.

Sept ans plus tard, en octobre 1933, Ledoux et Retel rapportent une observation de spirochétose avec bacillémie concomitante à bacille paratyphique.

En 1934, Troisier, Bariéty et Brouet présentent à la Société Médicale des Hôpitaux, l'observation d'une spirochétose ictéro-hémorragique après morsure de

rat, terminée par une méningite purulente mortelle. Les conditions d'apparition de cette méningite et l'absence presque complète d'examen bactériologique de son exsudat purulent nous obligent à apporter certaines restrictions, dont nous parlerons ultérieurement.

En 1935, sous la signature de Hamburger, Quellien, Baruk, paraît une observation de spirochétose avec bacillémie concomitante à bacille paratyphique B, avec troubles mentaux au cours de la convalescence.

Le dernier cas à notre connaissance, de spirochétose avec germes de sortie, date du mois de décembre 1936. Il fut publié par Nicaud, Laudat, Gerbeaux et Paillas. Le malade succomba dans le coma urémique et, fait intéressant, les hémocultures pratiquées pendant la vie, mirent en évidence un germe voisin des bacilles paratyphiques et coli : une salmonella.

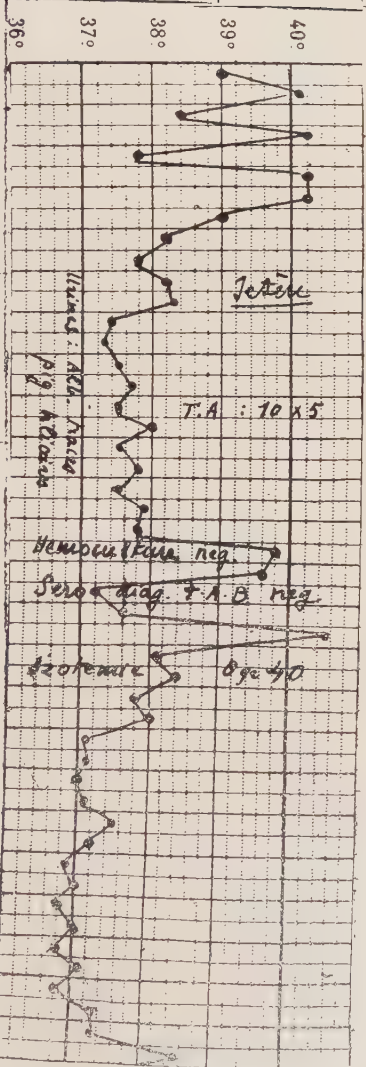
Nous mentionnons pour terminer, car la preuve bactériologique de spirochétose ictéro-hémorragique n'a pu être faite, les communications de May et Boulin d'une part, et de Pagniez et Escalier d'autre part.

La première est la relation d'un ictère grave avec septicémie colibacillaire simulant cliniquement une spirochétose ictéro-hémorragique ; l'autre concerne un ictère infectieux d'étiologie discutable : spirochétosique ou paratyphique.

Enfin, signalons notre observation personnelle, ou apparaît à la convalescence d'une spirochétose de diagnostic difficile, mais indiscutable, une méningite purulente à pneumo-bacille de Friedlander et dont voici la relation.

31 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23

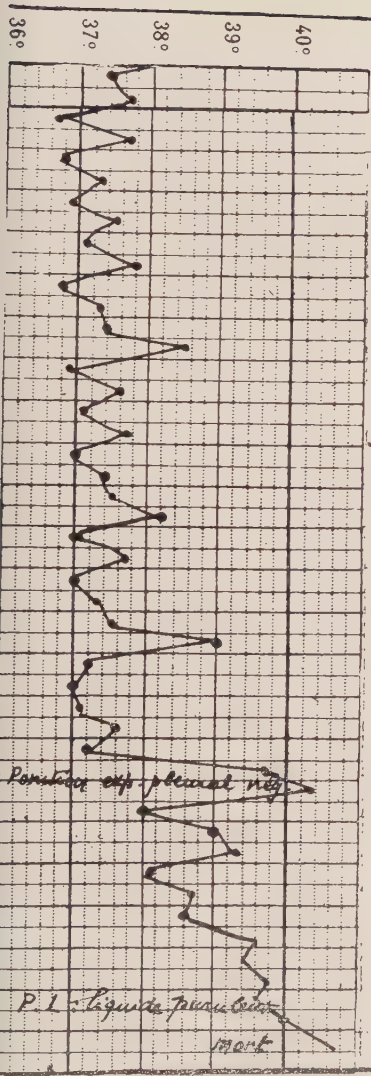
Août.



24 25 26 27 28 29 30 31 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15

Août

Septembre



CHAPITRE PREMIER

OBSERVATION D'UN CAS DE SPIROCHETOSE ICTERO HEMORRAGIQUE TERMINEE PAR UNE MENINGITE PURULENTE MORTELLE A PNEUMOBACILLES DE FRIEDLANDER

Monsieur Louis L..., 32 ans, receveur à la compagnie des T. C. R. P., habite impasse Sadi-Carnot à Vanves; c'est un homme de constitution robuste. Dans ses antécédents on ne relève qu'une congestion pulmonaire contractée un an avant son mariage, il y a six ans.

Sa petite fille âgée de 4 ans et sa femme enceinte de 7 mois sont en bonne santé.

Le vendredi 30 juillet 1937, M. L. se plaint de douleurs abdominales et de maux de tête et consulte le médecin de la compagnie.

Le samedi 31 juillet, il est pris brusquement de frissons. La température est élevée, 39° le matin et 40° l'après-midi. Le 1^{er} et le 2 août la température est à 40° le soir, dessinant avec les rémissions matinales très marquées, des clochers de plus en plus élevés.

Le 3 août au soir, (4^e jour de la maladie) un lysis s'amorce, qui ira s'accroissant le lendemain (38°). A ce mo-

ment apparaît un ictère franc qui subira par la suite des alternatives de décoloration et de recrudescence.

Pendant 5 jours, du 6 au 10 août matin, la température se maintiendra entre 37°5 et 38°, pour remonter à 40° le 11 août au soir. C'est au moment de cette première rechute qu'il est vu par le Docteur Gluck de Vannes.

La température est à 40° ; le pouls dissocié bat à 90 ; Tension artérielle : 10-5 au Vaguez.

On est frappé au premier abord par la prostration et l'ictère franc du malade qui se plaint : de céphalée intense, avec *vertiges* dès qu'il s'assoit dans son lit ; de *courbatures*, d'*insomnie* absolue qui date du début de la maladie, et de diarrhée 2 à 3 selles liquides par jour. L'abdomen est légèrement ballonné. Le foie sensible dépasse le rebord costal. La rate est percutable.

Le malade est tellement prostré qu'il faut le maintenir dans son lit pour pouvoir pratiquer un examen pulmonaire qui montre quelques râles congestifs de la *base droite*.

En présence d'un tel tableau le médecin traitant, pense à juste titre d'ailleurs, à une dothiéntérie ; mais l'hémoculture et le séro-diagnostic de Widal pour l'agglutination des germes typhiques et paratyphiques A et B restent négatives.

L'examen des urines qui sont rares — 500 à 600 grammes en 24 heures — révèle des traces d'albumine et la présence de pigments biliaires. L'azotémie est de 0 gr. 40.

Cette première rechûte a duré 5 jours environ, 3 jours de température hectique et 2 jours de lysis qui amène la courbe thermique à 37°.

Nous sommes au 17^e jour de la maladie et parallèlement à cette apyrexie l'ictère s'éclaircit, les urines deviennent plus abondantes, moins foncées, la céphalée diminue ; bref, le malade semble en bonne voie de gué-

risson ; son asthénie s'estompe, il commence à s'alimenter et même se lève dans la chambre.

Mais au bout de 6 jours cette accalmie trompeuse prend fin ; la température réapparaît, de même que l'ictère avec urines foncées contenant des pigments biliaires. Le malade se plaint de la tête, ne peut dormir et vomit. Ce sont des vomissements alimentaires se produisant avec efforts et non en fusées.

Cette période qui durera 17 jours, est accompagnée d'un état subfébrile avec apparition tous les 3 ou 4 jours d'un clocher isolé peu marqué : 38°, 38°5. Puis brusquement, la température grimpe à 40°, pour prendre un aspect désarticulé.

Le malade se plaint d'un point de côté à la base pulmonaire droite. L'examen révèle une matité franche dans cette région, avec silence respiratoire faisant penser à un épanchement pleural, mais la ponction exploratrice est négative. Ce n'est que deux jours plus tard, qu'apparaissent à cette base des râles congestifs. L'état général s'aggrave alors, l'ictère s'accroît, les urines diminuent, la céphalée augmente et s'accompagne de raideur de la nuque.

C'est à ce moment que le malade entre à l'hôpital de l'Institut Pasteur dans le service du Docteur Darré, le 15 septembre à 5 heures du soir. Nous sommes au 45^e jour de la maladie.

C'est un sujet très amaigri, aux yeux encavés, répondant avec difficulté aux questions qu'on lui pose ; il est extrêmement agité. D'emblée, ce qui frappe c'est l'intensité du syndrome méningé. Le malade est très raide, présentant des contractures très nettes, comme en témoigne son attitude en chien de fusil, la raideur de la nuque, le signe de Kernig.

Il se plaint d'une violente céphalée, ne présente pas actuellement de vomissements.

La température de ce malade est à 40°, le pouls bat à 120, les pupilles sont en mydriase.

L'examen général permet les constatations suivantes : les bruits du cœur sont rapides mais sans bruits adventices.

Les poumons présentent des râles de congestion aux bases, plus marqués toutefois à droite. A la partie antéro-supérieure du poumon droit la respiration est légèrement soufflante.

Le foie paraît normal.

— la rate est augmentée de volume.

— il n'y a pas d'éruption.

— la ponction lombaire ramène un liquide très purulent, épais, coulant difficilement par l'aiguille, qui doit être fréquemment débouchée avec le mandrin pour laisser couler le liquide. Une quantité de 30 à 40 cc. de liquide céphalo-rachidien est retirée et une injection de 40 cc. de sérum antiméningococcique polyvalent est pratiquée. 1 gr. 50 de sulfamide est prescrit pour la nuit ainsi que 5 cc. d'huile camphrée.

L'examen du liquide céphalo-rachidien permet les constatations suivantes :

Il ne contient pas de sucre. Après coloration au bleu de méthylène et par la méthode de Gram, l'examen microscopique montre une grande quantité de polynucléaires plus ou moins altérés. On ne voit pas de germes microbiens. Le liquide est ensemencé sur gélose ascite.

Durant la nuit qui suit son entrée le malade est toujours très agité ; il délire sans arrêt, secoué de tremblements. Ses cris et ses gémissements continus nécessitent une injection de 1 cc. de Sédol. Le malade est calmé pendant quelques heures et dort en geignant jusqu'à 3 h. 30 du matin ; mais rapidement l'agitation reprend, quelques hémorragies buccales et nasales sont constatées. Puis le pouls s'accélère en diminuant de force, la déglu-

tition n'est plus possible, la respiration devient de plus en plus bruyante et pénible. Le matin à 7 heures, le malade succombe.

Le 16 septembre, les tubes de gélose-ascite ensemencés la veille au soir, montrent après 15 heures de culture, des colonies en nappes recouvrant toute la gélose-ascite et d'aspect visqueux. L'examen microscopique révèle la présence d'un coccobacille, de taille inégale, à extrémités arrondies, ne prenant pas le Gram.

Ces caractères joints aux aspects des cultures permettent de faire le diagnostic de pneumobacille de Friedlander. Ce diagnostic est d'ailleurs confirmé par le Docteur Marcel Lévy Bruhl, chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur, qui a bien voulu étudier cette souche et nous communiquer les résultats suivants :

1) *Sur gélose* : colonies très muqueuses.

2) *En milieu liquide* : développement abondant avec épaisse collerette à la surface.

3) *Au microscope* : Bacilles gram négatifs, immobiles, capsulés.

4) *Propriétés bio-chimiques* :

Production d'Indol en eau peptonée : négative.

Sur gélose lactosée tournesolée : caméléonage.

Noircissement de l'esculine, précoce et très marqué.

Pas de développement en milieux synthétiques (Koser, O'Meara).

En gélatine production du clou, puis tardivement (15^e jour) liquéfaction.

5) *Pouvoir pathogène expérimental* :

Marqué pour la souris (0 cm³ 5 sous cutané).

Marqué pour le cobaye (1 cm³ sous cutané).

6) *Identification sérologique* :

Agglutiné par le sérum du type A pneumobacille.

En résumé : germe appartenant au groupe du *Pneumobacille*, atypique cependant par certains caractères, en particulier par la liquéfaction de la gélatine qui le rapproche du *Bacillus cloacae* (Jordan).

Le 17 septembre on pratique l'autopsie qui permet les constatations suivantes :

Dès l'ouverture du crâne on découvre au niveau des méninges un pus épais recouvrant tout l'encéphale. Le cerveau est très congestionné et des coupes en série révèlent la présence de pus dans les ventricules ainsi que des petits abcès en formation au niveau du Cortex.

Au niveau des poumons, on constate dans la partie supérieure du poumon droit la présence de petits abcès, dont le plus grand a la dimension d'une noix. Le pus prélevé à ce niveau estensemencé sur gélose ascite et montre le pneumo-bacille qui avait été trouvé dans le liquide céphalo-rachidien. La base du poumon est congestionnée. Le poumon gauche ne montre que de la congestion.

Au niveau du cœur, du sang est aseptiquement prélevé et la séro agglutination est retrouvée positive à plus de 1/1000 par le Docteur Mollaret (1).

Le cœur est flasque et ne présente pas de lésions au niveau de ses orifices ou dans ses parois.

— Le foie est de volume normal, mais il est pâle.

— La rate est hypertrophiée.

— Les reins présentent de petits abcès dans leur parenchysme.

Les différentes coupes histologiques pratiquées dans le cerveau, les reins et le poumon au niveau de leurs abcès ont montré les lésions anatomo-pathologiques microscopiques communes à tous les processus suppuratifs et inflammatoires.

(1) Le Docteur Mollaret avait déjà trouvé le même résultat pour une séro-agglutination demandée par le Docteur Gluck, avant l'entrée du malade à l'Hôpital Pasteur.

Au niveau du foie, des coupes préparées suivant la méthode rapide d'imprégnation argentique de Manouélian n'ont pas permis de déceler de spirochètes.

En résumé, un homme de 32 ans de constitution robuste tombe brusquement malade. Frissons, température élevée sont d'abord les seuls symptômes. Au bout de quatre jours la fièvre tombe, un ictère franc apparaît ; quatre jours plus tard la température remonte. L'état général s'altère : prostration, céphalée, légère hépatomégalie, météorisme abdominal discret, diarrhée, râles congestifs aux bases pulmonaires en imposent d'abord pour une affection typhique, mais hémoculture et séro-diagnostic sont négatifs.

Cette première rechute qui a duré 5 jours est suivie d'une période apyrétique d'une semaine environ, avec cessation des symptômes morbides telle, qu'on pense le malade en voie de guérison.

C'est alors que survient la deuxième rechute. La température fait à nouveau son apparition, un bloc de matité avec silence respiratoire est décelé à la base droite. La ponction exploratrice est négative.

Quand le malade entre à l'hôpital Pasteur il présente en outre un syndrome méningé intense avec céphalée, raideur de la nuque, Kernig.

La ponction lombaire ramène un liquide purulent renfermant du pneumobacille de Friedlander. Rapidement le malade succombe dans le délire.

L'autopsie montre de petits abcès multiples dans le cerveau, le poumon droit et les reins.

Du sang est prélevé aseptiquement au niveau du cœur. La séro-agglutination pour la recherche de la spirochétose ictéro-hémorragique pratiqué par le Docteur Mollaret, se montre fortement positive.

En somme, au cours d'une spirochétose ictéro-hémorragique, apparaît une septico-pyohémie à pneumobacilles de Friedlander avec méningo-encéphalite mortelle.

CHAPITRE II

COMMENTAIRES

Cette observation, nous semble digne d'intérêt à plusieurs points de vue.

Ce qui frappe avant tout, c'est cette infection secondaire exceptionnelle au cours de cette spirochétose ictéro-hémorragique. Nous n'avons pu retrouver dans la littérature de cas analogue où au cours d'une spirochétose indiscutable on voit apparaître une méningite à pneumobacille de Friedlander. Nous reviendrons d'ailleurs sur cette particularité inédite, car elle mérite qu'on s'y arrête.

D'abord en tant que spirochétose, cette affection présente un aspect peu classique.

L'ictère apparu au 5^e jour de la maladie n'a jamais revêtu cette teinte orangée si caractéristique de ce syndrome infectieux. Cette couleur flamboyante des téguments, comparée par plusieurs auteurs à celle d'une grenade bien mûre est due à une vaso dila-

iation périphérique probablement liée à un à coup d'hypertension au cours d'une hépato-néphrite aiguë. L'injection conjonctivale, les hémorragies même doivent relever également de ce processus.

Notre malade ne présenta aucun de ces symptômes. Ce n'est que quelques heures avant la mort que de discrètes hémorragies buccales et nasales se produisirent. D'autre part, peut-on parler d'hépatonéphrite chez un sujet qui ne présenta dans ses urines que des traces d'albumine, dont l'oligurie ne descendit jamais au dessous de 500 grs par 24 heures et dont le taux d'urée sanguine n'exéda pas 0 gr. 40.

Avions-nous affaire à une de ces formes de spirochétose méningée si bien mise en lumière par les travaux de Costa, Troisier et Boquien ; il est en effet des spirochétoses méningées accompagnées d'ictère. De la spirochétose méningée, notre malade présentait certains signes fonctionnels : céphalée intense, insomnie tenace, névralgies diverses et ce, dès le début de la maladie.

Une ponction lombaire à cette période eut été intéressante, montrant, peut-être, une lymphocytose abondante avec formule panachée.

Cette hypothèse est d'autant plus séduisante, qu'elle permettrait d'invoquer une atteinte de la barrière méningée par le spirochæta ictéro-hémorragia, laissant la porte ouverte aux germes d'infection secondaire, en l'occurrence le pneumobacille de Friedlander.

Et cependant les épreuves de perméabilité méningée, ne plaident pas en cette faveur. Laissons la

parole à M. Pierre Mollaret et à Mlle Berthe Erber dont les conclusions à ce sujet sont pleines de pondérations.

« Il importe de souligner que nous nous gardons bien de réduire la perméabilité méningée à une simple perméabilité à la fuschine... L'erreur serait aussi lourde que si l'on prétendait réduire l'étude des fonctions rénales à la seule excrétion de la phenol-sulfone-phtaleïne. Nous ne voulons retenir que ceci : lors de maintes réactions méningées, la fuschine passe dans le liquide céphalo-rachidien ; au contraire dans la spirochétose méningée pure, comme dans les réactions méningées de la spirochétose ictérigène, la fuschine chez l'homme ne passe pas.

A ce seul point de vue, il n'y a pas de différence là encore, entre les deux expressions cliniques de la méningite spirochétosique.

On se rappelle d'autre part, que notre malade présentait l'aspect et les symptômes d'un sujet atteint de dothiéntenterie, à tel point qu'une hémoculture et un séro-diagnostic furent pratiqués. (Les résultats en furent négatifs). Un pouls dissocié par rapport à une température élevée, une prostration telle qu'il fallait maintenir le malade pour pratiquer un examen pulmonaire, un peu de météorisme abdominal, de la diarrhée, une légère splénomégalie en imposaient pour une typhoïde. Il y avait bien l'ictère, mais les ictères typhiques ne sont pas exceptionnels. C'est du moins l'opinion admise jusqu'à ce jour. Mais depuis que l'on sait que la spirochétose est capable d'extérioriser

au cours de son évolution des germes typhiques et paratyphiques comme le montrent les observations que nous relatons dans ce travail, on est en droit de se demander si ces notions ne doivent pas être révisées.

Nous en arrivons à ce chapitre particulier de notre observation à savoir cette infection que je n'ose appeler secondaire me rappelant cette phrase de Charles Nicolle : « Souvent une maladie infectieuse, en paralysant par son développement les moyens de défense du sujet atteint, donne l'occasion de se développer à une autre. On dit, dans ce cas, que celle-ci constitue une complication de la première. Ce serait méconnaître la gravité propre de l'infection nouvelle que de ne lui accorder qu'un rôle de second plan, parce qu'on la nomme secondaire. Les infections secondaires causent souvent plus de dégâts, de morts que celles qui leur ont ouvert la porte ».

Nous avons déjà dit n'avoir rencontré nulle part ailleurs d'observation analogue à la nôtre. Cependant au cours de ces pages nous citons celle de Troisier, Bariéty et Brouet. Il s'agit, d'après les auteurs — car aucun contrôle bactériologique ne fut effectué — d'une spirochétose ictéro-hémorragique après morsure de rat, chez un dresseur de chiens dans un ratodrome. Cette spirochétose se termina par une méningite purulente mortelle.

Bien qu'il n'y eut pas de lymphangite au membre supérieur, siège de la morsure, nous pensons que cette méningite est imputable à une localisation à distance d'une infection cutanée. Ainsi, son étiologie nous paraît-elle banale.

Plus intéressante, quoiqu'il ne s'agisse pas d'une spirochétose ictéro-hémorragique, est l'observaiton de M. André Legrand, où au cours d'une paralysie générale à début atypique, on voit apparaître une méningite mortelle à pneumobacilles de Friedlander.

Comment ne pas être frappé par l'identité d'évolution exceptionnelle (car la méningite à pneumobacille de Friedlander est rare) de deux affections à spirochétidés.

Bien que Garnier et Reilly citent le cas d'une spirochétose ictéro-hémorragique apparue au cours d'une syphilis en évolution, ce qui semblerait démontrer qu'entre le spirochète de Schaudinn et celui d'Inada et Ido, il n'y ait aucune affinité sérologique et par tant, aucune immunité naturelle réciproque. Bien que, même morphologiquement la différence soit notable entre ces deux spirochétidés : l'un, très fin traverse le champ de l'objectif en flèche, comme mu par la brusque détente de ces nombreuses spires, l'autre, (et nous avons eu l'occasion de l'examiner longuement à partir de jeunes souches) ondule paresseusement, s'arrête soudain et s'ébroue frénétiquement, comme un chien sur le rivage après un bain. Il n'en reste pas moins vrai que de nombreux points de rapprochement entre ces deux affections, en apparence si dissemblables, existent.

Faut-il rappeler l'affinité de ces deux spirochétidés pour la glande hépatique, pour les centres nerveux (paralysie générale, tabès d'une part, spirochétose méningée d'autre part). Sacquepée et Boidin mention-

nent au cours d'une spirochétose ictéro-hémorragique des douleurs fulgurantes évoquant le tableau de crises tabétiques. Pagniez dans deux observations de spirochétose ne note-t-il pas dans un cas une alopecie en clairière, dans l'autre une éruption érythémato-papuleuse. La réaction de Bordet-Wassermann est souvent positive dans la maladie de Weil, on connaît également l'efficacité de la bismuthothérapie dans ces deux affections.

Notre observation enfin, venant se placer parallèlement à celle de M. Legrand, ne montre-t-elle pas l'apparition de germes d'infection secondaire, identiques dans un cas comme dans l'autre : le pneumobacille de Friedlander. Tout se passe comme si ces spirochétidés sécrétaient une substance colloïdale sensibilisant l'organisme et déclanchant l'irruption des germes de sortie. C'est du moins l'opinion de Sanarelli pour le *spirochaeta-ictéro-hémorragiæ*. Nous aurons d'ailleurs l'occasion de reparler de ses travaux relatifs à cette question.

Quant à la pathogénie de cette méningite à pneumobacilles, on ne peut émettre à son sujet que des hypothèses.

Faut-il admettre la coexistence de ces deux affections, le malade ayant contracté une double infection à spirochaete-ictéro-hémorragique et à pneumobacille de Friedlander. Il n'est pas rare, en effet, de rencontrer le pneumobacille dans le milieu extérieur : poussières du sol, eaux d'alimentation qui ne proviennent pas de sources, aliments avariés (lait, viande). Cette

association ne serait alors que le résultat d'une coïncidence fortuite. Ce serait, à notre avis, accorder au hasard une grande importance. En outre le tableau clinique de l'affection ne permet pas pareille allégation. On ne rencontre pas comme dans l'observation de Garnier et Reilly deux affections (spirochétose et typhoïde) évoluant pour leur propre compte. L'affection primitive de notre malade est bien une spirochétose. Nous n'en voulons pour preuve que le résultat négatif de l'hémoculture fait au 12^e jour de la maladie.

Au 17^e jour, une amélioration manifeste se produit, le malade semble entrer en convalescence ; mais au bout de 6 jours, apparaissent des vomissements, avec température, céphalée, insomnie. Il semble bien, que c'est à ce moment que l'infection pneumobacillaire se soit faite. Une température de suppuration se dessine, marquée de clochers espacés, témoins probables d'un essaimage progressif au cerveau, au poumon et aux reins, comme le révéla l'autopsie.

Maurice Nicolle, dans un langage imagé, appelle « microbes de sortie », ces germes auxquels d'autres font le chemin, ouvrent la porte.

Pour expliquer la présence du pneumobacille chez notre malade, on peut aussi le considérer comme un « germe de sortie » dont l'exode dans l'organisme a été déterminé par l'infection spirochétienne.

Le pneumobacille de Friedlander ne se rencontre pas seulement dans le milieu extérieur, il vit fréquemment chez l'homme, commensal de ses muqueuses oculaire, laryngo-trachéale, intestinale. Lors d'un fléchis-

sement du terrain, comme au cours de la spirochétose ictérigène, il trouve des conditions très favorables à sa vitalité et, partant, à sa reproduction et à l'augmentation de sa virulence.

Cette hypothèse nous satisfait d'autant plus, qu'elle seule peut expliquer, en une certaine mesure, les cas analogues relativement nombreux tant au cours de la spirochétose humaine, qu'expérimentale.

Nous avons pu réunir 11 observations à germes de sortie que nous résumons au chapitre qui suit, avant d'en faire la synthèse.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS DE SPIROCHETOSE ICTERO-HEMORRAGIQUE AVEC GERMES DE SORTIE

Voici résumées et présentées par ordre chronologique, les observations de spirochétose ictéro-hémorragique les plus probantes, ou il fut trouvé un ou plusieurs « microbes de sortie ».

1. — Observation de WIDAL et ABRAMI, 1908.

Charles N..., âgé de 20 ans, exerçant la profession de garçon boucher entre à l'hôpital le 13 mars 1908. C'est un jeune homme jusqu'alors d'une santé parfaite, chez lequel apparaît soudain une symptomatologie complète rappelant de très près l'ictère grave. Cet ictère orangé était survenu deux jours après le début de la maladie : il était intense, accompagné d'une décoloration absolue des matières fécales, de prurit violent, de purpura, d'épistaxis, de cholurie intense, avec présence de sels biliaires dans le sérum sanguin et les urines.

A ce tableau s'ajoutait des symptômes méningés :

raideur de la nuque, signe de Kernig, lymphocytose rachidienne abondante.

Une parotidite bilatérale volumineuse, non suppurée, fit son apparition à la phase terminale.

A ces symptômes ictéro-hémorragiques et méningés s'était greffé dès le début un syndrome d'urémie sèche, avec oligurie, hyperazotémie (5 grs 09), hypothermie, stupeur, céphalée, vomissements, qui enleva le malade en quelques jours.

On isola du sang pendant la vie et de la bile vésiculaire un staphylocoque doré indiscutable et un bacille indéterminé dont voici les caractéristiques :

C'était un bacille court, aux extrémités arrondies, absolument immobile et ne *gardant pas le Gram*. Dans le bouillon et l'eau peptonée, il se développe lentement, sans troubler le bouillon. Il se forme sur les parois et au fond du tube, de petits dépôts pulvérulents, analogues à ceux que produit l'entérocoque.

2. — Observation de Jean TROISIER, 1915.

Il s'agit d'un chasseur à cheval qui en décembre 1915 et janvier 1916 fait un ictère infectieux à rechutes. Au bout de quatre semaines environ, la température est revenue à la normale et le malade entre en convalescence, lorsqu'au 18^e jour d'apyrexie, la fièvre fait de nouveau son apparition. On pensa d'abord à une deuxième rechute, mais l'ictère ne réapparut pas et les symptômes cliniques orientèrent le diagnostic vers celui de fièvre typhoïde. L'hémoculture fut en effet positive et l'agglutination montra qu'il s'agissait d'un bacille du groupe paratyphique A.

Ce ne fut qu'en septembre 1924 que la preuve sérologique de la spirochétose fut fournie, soit neuf ans après cet épisode pathologique. Au cours d'une consultation

fortuite il fut fait un séro-diagnostic pour la recherche des agglutinolysines du *spirochaeta* ictéro-hémorragiae, qui fut trouvé positif à 1/250.

3. — Observation de GARNIER et REILLY, 1917.

Après une brève évolution thermique, la température grimpe à 40° et au bout de cinq jours, apparaît un ictère. La température dessine un plateau et bientôt apparaissent des taches rosées lenticulaires qui permettent de faire le diagnostic de fièvre typhoïde : l'urine renferme des spirochètes dont l'inoculation au cobaye provoque un ictère mortel. En trois semaines, la spirochètose guérit, cependant que la fièvre typhoïde évolue avec de nombreuses complications, le séro-diagnostic de cette maladie ne devint positif qu'au bout de quatre mois.

4. — Observation de Jean TAPIE, 1917.

Le 7 juin 1917, René E..., 24 ans, cavalier au 1^{er} léger, entre à l'Hôpital OT 29 d'Eprenay.

Dans ses antécédents à signaler simplement une crise de coliques hépatiques ayant peut-être laissé une tare légère du foie.

A noter également que le malade a reçu en 1915 deux injections de l'ancien vaccin simple antityphique, il n'a jamais été vacciné avec le T. A. B.

A son entrée à l'Hôpital, il présente tous les signes d'un ictère infectieux sévère. Le début de la maladie a été brutal et remonte au 2 juin.

La fièvre est élevée et continue : des signes transitoires d'irritation méningée avec albuminurie, hépato-splénomégalie, dénotent une infection assez grave.

L'allure générale de la courbe thermique, la dissociation du pouls, la diarrhée persistante, l'apparition de

laches rosées permettaient déjà de rattacher cet ictère à une infection du groupe typhique. Au 16^e jour de la maladie, l'hémoculture a été négative, mais l'apparition d'une agglutination massive et élective pour le para B au 1/300 en 30 minutes, chez un sujet non vacciné au T. A. B., permettait de conclure à une paratyphoïde B.

Mais une analyse plus attentive des signes cliniques présentés par le malade et l'examen systématique des urines centrifugées montra que le diagnostic d'ictère à para B, dont, autrefois on se serait contenté, aurait été vraisemblablement incomplet.

Le début si brusque de l'infection, les myalgies et les signes d'irritation méningée précédant l'ictère, l'hépatosplénomégalie, firent songer dès le premier examen à la spirochétose ictérigène ; une détente légère de la courbe thermique dans les deux jours où la jaunisse offrait le maximum d'intensité était encore un gros argument en faveur de cette hypothèse. Celle-ci devenait une certitude le 12 juin, les urines du malade renfermant alors quelques formes spiralées et parmi elles un spirochète typhique, bien isolé d'une absolue netteté.

Quatre cobayes ou lapins ayant été injectés par voie sous-cutanée et intrapéritonéale avec le sang et les urines du malade, à diverses périodes de l'infection et en particulier le 12 juin, les auteurs furent très surpris de ne pouvoir obtenir la reproduction expérimentale de l'ictère.

Le spirochète éliminé par les urines du malade n'était donc pas pathogène pour le cobaye et le lapin.

Après une débâcle polyurique, le 29 juin, le malade entre en convalescence ; celle-ci est lente mais régulière. Encore anémié et très amaigri, il quitte l'hôpital le 25 août.

5. — Observation de WIDAL et WEISSENBACH, 1926 (mars).

Pierre L..., 15 ans, fils d'un surveillant de la Salpêtrière entre salle Dieulafoy le 5 novembre 1919. Il a été pris brusquement de frissons et de fièvre, de courbature généralisée. La température est à 40°5. Un ictère franc est apparu le 4^e jour de la maladie, avec décoloration des matières, urines acajou avec bilirubine et sels biliaires.

L'examen permet la constatation d'une rate percutable, d'un foie légèrement douloureux. La langue est sale, il n'existe pas de diarrhée, ni de gargouillements abdominaux, pas de taches rosées.

A noter deux petites épistaxis.

Aucuns signes nerveux.

Dans les antécédents on ne relève pas d'atteinte antérieure typho-paratyphique, ni de vaccination contre ces infections.

L'évolution comporte une rechute au 15^e jour de maladie et la courbe de température est hachée de trois rémissions thermiques très brèves.

Le malade entre en convalescence le 28^e jour après le début de l'affection.

Le laboratoire démontre l'origine spirochétosique de cet ictère infectieux à rechute ; l'épreuve des agglutinines et celle des lysines vis-à-vis du spirochæta ictéro-hémorragiæ, pratiquée avec le sang au 6^e jour et au 20^e jour de la maladie, a donné un résultat nettement positif (agglutination : 1/1000, lyse 1/500).

Mais ce qui est remarquable dans cette observation, c'est la coexistence d'un germe retrouvé à plusieurs examens dans le sang et les urines du malade. Ce germe qui présente des caractères communs au bacille paratyphique A et B, semble néanmoins plus rapproché de ce dernier.

On le retrouve dans les hémocultures, pratiquées le 5^e et le 7^e jour de la maladie.

Le 9^e et le 17^e jour il avait disparu du sang circulant alors qu'il y avait reprise fébrile.

Dans les urines, le germe fut retrouvé à l'examen direct et par culture les 6^e, 7^e, 8^e, 9^e, 10^e, 12^e, 17^e, 19^e, 20^e, 22^e jours de la maladie.

Il avait disparu le 29^e, second jour de l'apyrexie. Le germe isolé du sang et de l'urine, était agglutiné au 1/5000 par le sérum du malade les 5^e, 6^e et 20^e jours de la maladie.

Néanmoins le sérum n'agglutinait, à aucun taux, aucun des bacilles typhiques, paratyphiques A et B, Gaertner et dysentérique. C'était donc un bacille voisin du groupe paratyphique, un germe aberrant, mais doué néanmoins d'un haut pouvoir pathogène pour le cobaye.

6. — Observation de BRUHL et FERRU (mars 1926).

M. G. C..., 20 ans, égouttier, demeurant à Saint-Ouen, entre le 20 juin 1925 à l'hôpital Bichat, pour courbatures et fièvre.

Le début brusque de la maladie remonte à deux jours. A son entrée on constate un léger subictère avec température modérée (38°).

Le lendemain, l'ictère est de teinte orangée jaune safran, les urines très foncées contiennent de l'albumine, les matières sont décolorées.

Un syndrome hémorragipare discret avec petites épistaxis, gingivorragies, petechies disséminées sur le tronc, accompagne ce syndrome infectieux.

La température atteint rapidement 40°.

Une adénopathie inguinale bilatérale assez marquée, la constatation dans le sang à l'examen direct — « sans

doute un peu rapide », disent les auteurs — d'un coco-bacille à coloration bipolaire en impose pendant un moment pour un cas de peste bubonique.

Le 24 juin la température baisse à 39° ; il se produit une diurèse abondante.

Le 25 juin, la température est à 38° et le malade quitte l'hôpital sur sa demande.

Mais le 28 juin, il revient, fatigué, amaigri, encore ictérique, la température est normale.

Le 30 juin : azotémie = 0 gr. 47.

Le séro-diagnostic est négatif pour les souches d'Eberth et de para A et B du laboratoire, et très faiblement positif à 1/50 après une heure pour le bacille isolé par hémoculture.

Le 9 juillet, date de départ définitif du malade guéri, le séro-diagnostic est toujours négatif pour les souches du laboratoire mais positif à 1/50 après une demi-heure et à 1/100 après une heure pour le bacille isolé du sang du malade.

L'examen bactériologique de ce microbe donne des réactions identiques à celles fournies par le bacille paratyphoïde B.

Ce germe est très pathogène pour le cobaye, qu'il soit contenu dans le sang ou les urines du malade. Les cobayes meurent sans ictère au bout de quelques heures, de 6 jours, de 8 jours après ces différentes inoculations. Dans leurs organes on ne peut mettre en évidence le spirochæta ictéro-hémorragiæ. Mais ce même coco-bacille, gram négatif, est retrouvé à l'état de pureté.

Avec le sang prélevé le 23^e jour de la maladie, Mlle Erber fait dans le service de M. Pettit de l'Institut Pasteur, un séro-diagnostic pour le spirochète d'Inada et Ido, qui se montre nettement positif.

7. — Observation de PAGNIEZ et ESCALIER, 1926.

Un malade de 45 ans, chaudronnier au P. L. M. entre le 15 septembre 1925, à l'Hôpital.

Malgré sa profonde prostration on peut reconstituer l'histoire clinique de son affection.

Le 11 septembre, début brusque par des douleurs épigastriques et des vomissements bilieux.

Le 13 septembre : délire, agitation, hoquet .

Le 14 septembre : apparition de l'ictère et de deux hématomésés. La température est normale et restera telle, pendant la première période de la maladie.

Donc, à son entrée dans le service, en plus de l'ictère, asthénie extrême, bradycardie, langue saburrale, anorexie, hépato-mégalie légère et douloureuse, oligurie, albuminurie.

L'affection prend par la suite l'allure d'une grave hépato-néphrite.

L'ictère augmente et devient rouge orangé.

Le 18 septembre, l'azotémie est à 7 grs 37, mais, rapidement, il se fera par les urines une décharge uréique qui ramènera le taux d'urée sanguine à la normale.

A partir du 19 septembre, les phénomènes nerveux s'améliorent, l'ictère diminue.

Mais le 22 septembre, la fièvre fait son apparition et s'élève lentement mais progressivement pour atteindre 39°, le 30 septembre.

Le 1^{er} octobre, une hémoculture est faite, elle contient du Para B.

Deux jours plus tard, une seconde hémoculture fournit le même résultat.

Après 8 jours d'oscillations légères autour de 39°, la température descend en lysis, mais un stade amphibole s'installe et la courbe thermique ne devient normale que

le 23 octobre. La convalescence se fait sans incidents et le malade sort guéri le 15 novembre.

Divers examens de laboratoire en vue de rechercher la nature spirochétosique de l'ictère se sont montrés négatifs. Négative, l'inoculation au cobaye. Pas de spirochéturie décelable. Négative également, la séro-agglutination pratiquée à l'Institut Pasteur pendant la convalescence.

8. — Observation de LEDOUX et RETEL, 1933.

M. P..., 28 ans, forgeron des usines Solvay à Tavaux (Jura), le lendemain d'un match de football au cours duquel, il a ramassé à plusieurs reprises le ballon dans un fossé envahi par de gros rats, est pris de coliques, de sueurs profuses, de céphalée et de fièvre.

Le 22 mai, température 40°, syndrome méningé avec céphalées violentes et vomissements.

Le 26 mai, apparition d'un ictère jaune d'or, avec fèces décolorées, hépato et splénomégalie.

Le 27 mai, anurie complète pendant 24 heures, puis oligurie avec albumine abondante.

Le lendemain épistaxis abondantes et hémorragies sous conjonctivales.

Le 29 mai, aggravation de l'état général ; les épistaxis sont continuelles, asthénie extrême, stupeur, insomnie, céphalée, diarrhée et rechute fébrile.

Le 1^{er} juin, recherche de la spirochétose négative.

Une hémoculture sur bouillon donne un résultat rapidement positif. Deux repiquages sont faits les 3 et 5 juin, il s'agit d'un paratyphique B.

Du 7 au 14 juin : troisième ondulation fébrile.

Le 15 juin admission du malade à l'hôpital de Besançon.

A ce moment l'ictère est moins intensé. Les urines ne contiennent pas d'albumine. Absence de spirochète.

Urée sanguine = 0 gr. 87. Tension artérielle = 12-7.

Séro-diagnostic de fièvre ondulante : négatif.

Bordet-Wassermann : négatif.

Une identification des germes du 1^{er} et 2^e repiquage de l'hémoculture pratiquée le 1^{er}, montre qu'il s'agit bien d'un bacille paratyphique B.

Le 22 juin, soit un mois après le début de l'infection, le malade étant encore subfébrile, le séro-diagnostic est négatif pour les bacilles typhiques et paratyphiques.

Le 23 juin, dans le laboratoire du Professeur Pettit à l'Institut Pasteur, Mlle Erber effectue le séro-diagnostic de la spirochétose ictéro-hémorragique qui se montre positif.

Le 6 juillet, constatation d'une réaction agglutinante paradoxale : le sérum du malade n'agglutine pas le paratyphique isolé de son sang, mais agglutine le paratyphique B de la souche de l'Institut Pasteur pour lequel précédemment il ne montrait aucune affinité agglutinante.

9. — Observation de TROISIER, BARIÉTY et BROUET, 1934.

« Il s'agit d'un dresseur de chiens dans un ratodrome qui, une quinzaine de jours après une morsure de rat, présente une jaunisse d'installation rapide, sans signes infectieux très marqués d'après l'interrogatoire, sans hémorragies ni signes cliniques de réaction méningée, mais troubles digestifs, vomissements répétés, asthénie, myalgies, hyperesthésie généralisée ».

Le comportement des urines nous semble intéressant.

A l'entrée le 10 mai, elles contiennent de l'albumine, du sucre, des sels et pigments biliaires.

Le 14 mai, albuminurie : 1 gr. Disparition de la glycosurie.

Le 15 mai, apparition d'un syndrome encéphalo-méningé anormal se présentant ainsi :

« Crise convulsive généralisée avec coma, écume aux lèvres sans morsure de la langue, sans relâchement sphinctérien. Le reflexe de Babinski se fait en extension des deux côtés. L'obnubilation post-comateuse ne se dissipe qu'au bout de quelques jours.

Le 16 mai crise convulsive dans la matinée, semblable à la précédente, l'examen ne montre pas de signes neurologiques particuliers, seul le reflexe de Babinski se fait en extension du côté droit. Quelques heures plus tard, nouvelle crise.

Les urines ne renferment plus ni sucre ni albumine.

Depuis le début de son hospitalisation, la température n'a pas dépassé 36°5.

Le 18 mai un état de coma progressif s'installe, la température est de 35°5, l'ictère inchangé, il n'y a pas de nouvelles hémorragies, pas de signes neurologiques objectifs particuliers en dehors de l'hyperesthésie. Un délire tranquille s'établit, la mort survient dans la soirée.

L'autopsie pratiquée par le Dr Paul révèle, l'absence de lymphangite du membre supérieur gauche, une méningite purulente microbienne généralisée (à l'examen direct : cocci habituels des suppurations), pas de lésions cérébrales.

10. — Observation de HAMBURGER, QUELLIEN et BARUCK, 1935.

Le 1^{er} juillet 1935, M. X..., 33 ans tombe malade, il éprouve une sensation de malaise, des douleurs abdominales, **une débâcle diarrhéique.**

Il ne s'alite que le 11 juillet, après un frisson intense et prolongé. La température monte à 39°.

Signes fonctionnels : courbature, céphalée, insomnie.

Signes physiques : injection conjonctivale, teint sub-ictérique. Langue saburrale, pas d'herpès.

Le foie déborde de deux travers de doigt le rebord costal.

Splénomégalie. Léger Kernig. Oligurie.

Baisse de la température le 14 juillet.

Reprise fébrile le 19 juillet (40°). Tension artérielle 19-9.

Urée sanguine = 1 gr. 26.

Albuminurie : positive.

Polyurie = 2 litres 500.

A ce moment on pratique deux hémocultures : l'une sur bouillon ascite, l'autre sur bouillon bilié. Toutes deux permettent de mettre en évidence la présence de bacilles paratyphiques B. (Il est à remarquer qu'il n'existe aucun signe d'affection typhique : pas de taches rosées, pas de dissociation du pouls et de la température).

Le 20 juillet : séro-diagnostic positif pour la spirochètose.

Le 26 juillet, la température est revenue à la normale. On pratique alors plusieurs séro-agglutinations avec les germes typhiques et paratyphiques B avec des résultats négatifs.

Jusqu'au 15 septembre, état subfébrile, persistance de la splénomégalie et de l'hypertension qui, à ce moment, tombe à 12, 5-6.

Pendant la convalescence, un syndrome hypomaniaque, se déclare avec : exubérance, déroulement incessant des idées, mais sans incohérence ni hallucination.

Signalons dans les antécédents : une scarlatine pendant l'enfance, un ictère à 15 ans, et une vaccination anti typho-paratyphique il y a 10 ans.

11. — Observation de NICAUD, LAUDAT, GERBEAUX et PAILLAS, 1936.

L'origine hydrique de cette spirochétose indiscutable, semble devoir être **incriminée**. L'infection débuta une semaine après un bain en Marne. En outre, sur le bras droit du malade siégeait une brûlure profonde qui n'était pas encore cicatrisée lors de son admission.

Dans les antécédents on note : une paratyphoïde à 11 ans, une revaccination récente contre la fièvre typhoïde au régiment.

Il s'agit, en résumé, d'un ictère fébrile avec myalgies, signes méningés et surtout anurie. Cette anurie s'installe dès le 5^e jour de la maladie, elle est d'emblée complète et le malade succombe 10 jours après le début de la maladie, dans le coma urémique. (L'urée sanguine est alors de 7 grs 45). Le seul examen clinique suffit à poser le diagnostic ictérigène qui fut néanmoins confirmé par différents examens de laboratoires : inoculations positives aux cobayes avec le sang et le liquide céphalo-rachidien du malade (spirochétose expérimentale typique, présence de spirochètes dans les organes).

Séro-agglutination de la spirochétose positive à 1/1000. Ce qui donne un surcroît d'intérêt à cette observation c'est que des hémocultures faites les 5^e, 6^e et 10^e jour poussèrent en 24 heures.

Le microbe en cause était un bacille gram négatif, qui fut étudié par M. Dumas, chef de Service au laboratoire de microbiologie technique de l'Institut Pasteur. Ce germe ne put être rattaché à une espèce pathogène connue. Il s'agirait d'un bacille de la famille des Salmonella, voisin des paratyphiques B et du coli-bacille.

D'après les auteurs, l'origine hydrique expliquerait cette association infectieuse et le caractère bâtard du germe.

CHAPITRE IV

LES GERMES DE SORTIE AU COURS DE LA SPIROCHETOSE ICTERO-HEMORRAGIQUE

On sait avec quelle fréquence on trouve le bacille de Pfeiffer dans les sécrétions au cours de la grippe, le streptocoque hémolytique dans la gorge des scarlatineux. Charles Nicolle considérerait ces microbes non seulement comme des germes de sortie, mais aussi comme la forme visible de ces deux virus qui sous une forme granuleuse invisible posséderaient seuls une fonction pathogène spécifique.

Job et Salvat ont publié un cas de typhus éxanthématique au cours duquel fut découvert fortuitement d'ailleurs l'existence d'une bacillémie paratyphique : Sacquepée pendant l'évolution d'une tuberculose pulmonaire, Jochman au cours d'une scarlatine notent la présence de ces mêmes germes. Au cours des pneumonies, de la malaria, il n'est pas rare de constater la présence de germes de sortie. On considère également comme virus de sortie, l'herpès qu'on voit apparaître au cours des méningococcies, des pneumo-

nies, des paratyphoïdes. Le mécanisme virus-germe de sortie (comme dans la grippe) serait donc réversible puisque l'on peut trouver l'équation : germe microbien-virus de sortie (comme dans l'herpès). Sans nous attarder sur la complexité de cette question, nous voyons cependant que cet aspect pathologique n'est pas exceptionnel.

La spirochétose ictéro-hémorragique semble néanmoins, une des affections qui s'accompagne le plus fréquemment de germes de sortie. Depuis l'observation de Widal et Abrami, parue en 1909, ces cas se sont multipliés; et avant de les étudier, jetons un coup d'œil sur les travaux de laboratoire concernant les germes de sortie au cours des maladies expérimentales et plus particulièrement au cours des spirochètoses ictériques.

Depuis 1883, Malassez et Vignal, Eberth, Chantemesse, Boxmeyer, Horn, Hollmann, Parsons et Hyde avaient décrit chez le cobaye des infections spontanées dues au streptocoque, mais ce ne fut qu'en 1924 que fut établi dans le laboratoire du professeur Zlatogoroff le rôle possible du streptocoque comme microbe de sortie.

Au cours des recherches sur la scarlatine, effectuées sur des singes, par les savants russes, il fut constaté que le filtrat des sécrétions muqueuses des malades atteints de scarlatine, inoculé à ces animaux leur donnait une infection due au streptocoque. Ces mêmes expériences réalisées avec le virus de la scarlatine bien qu'il ne contenait pas de strepto, détermi-

nèrent, chez le lapin une infection streptococcique. Le même phénomène fut décrit par Rosen et Kritch d'une part et Burnet d'autre part.

Bien mieux, des lapins inoculés avec du bacille Protéus, présentèrent dans leur sang : 2 fois du bacille Protéus, 2 fois du colibacille et 7 fois du streptocoque. Sur 37, 15 animaux périrent.

Palante et Koudriavtzeva, observèrent la présence de streptocoques chez des souris blanches neuves auxquelles ils avaient inoculé du lait ou du bacille de Friedlander.

Sur 119 cobayes sensibilisés par divers procédés, (lait stérilisé, vaccin de la peste, cultures tuées de bacilles de Friedlander, toxine streptococcique, adrénaline) 25 hémocultures révélèrent la présence du strepto (21 %). Sur 90 cobayes sains, 4 hémocultures furent positives pour le strepto (4,4 %).

En 1918, à Guayaquil (Equateur) le bactériologiste Japonais H. Noguchi, découvrit chez 6 malades sur 27, pour lesquels Paréja et Elliot avaient posé le diagnostic clinique de fièvre jaune, un spirochète, qu'il appela *Leptospira ictéroïdes*. On pensa à cette époque se trouver en présence de l'agent de la fièvre amarylle. Mais les travaux de Max Theiller, Watson Sellards, Schüffner, Puntoni, à l'Institut Pasteur ceux de Pettit et Stéphanopoulo qui procédèrent à une étude comparative de ce spirochète et de celui d'Inada et Ido, montrèrent l'identité de ces germes.

Nous pouvons donc considérer les recherches expérimentales effectuées par Sanarelli et Pergher avec

une souche du *Leptospira* ictéroïdes de Noguchi comme pratiquées avec le *spirochæta* ictéro-hémorragiæ.

Voici les conclusions auxquelles sont arrivées les expérimentateurs italiens.

Chez les jeunes cobayes et les jeunes lapins à qui on a injecté du *leptospira* ictéroïdes, apparaissent des paroxysmes fébriles d'une certaine durée et d'intensité variable qui ne semblent exercer aucune influence sur l'état général des animaux. Les jeunes chiens ne font même pas de réactions fébriles.

Les leptospires même s'ils ont abondamment pululé dans tous les organes et tissus ne semblent pas exercer seuls une action pathogène. Mais l'organisme qui héberge des leptospires devient extrêmement sensible et exposé à de soudaines invasions microbiennes.

Toutes les fois qu'après un cycle fébrile qui d'ordinaire aboutit à l'ictère précédé par une courte hypothermie (appelé par Sanarelli « crise néfaste ») survient la mort des animaux, on ne peut rencontrer de spirochétidés ni dans le sang, ni dans les organes.

Par contre on peut toujours rencontrer des microbes qui relèvent d'infection de sortie.

Les microbes qui ordinairement envahissent un organisme déjà parasite par les spirochétidés, sont presque toujours les mêmes pour une même espèce animale.

Les cobayes sont généralement envahis par des streptocoques, plus rarement par des paratyphiques.

Chez les lapins, les microbes de sortie les plus communs sont les colibacilles.

Chez les jeunes chiens on constate des invasions polymicrobiennes.

Ces infections de sortie, spécialement celles dues au colibacille font disparaître les leptospires des animaux parasités. La présence de ces spirochètes dans les organes, les tissus et les humeurs ne peut souvent être constatée.

Voilà les conclusions qui se dégagent des expériences de Sanarelli. Nous reviendrons, à la fin de ce chapitre sur les hypothèses pathogéniques qu'émet le bactériologiste italien, car ces hypothèses peuvent s'appliquer, à notre avis et jusqu'à un certain point, à la spirochètose humaine lorsque celle-ci s'accompagne de microbes de sortie.

Analysons maintenant les différents cas cliniques que nous avons résumés précédemment.

1° Voyons quels germes de sortie nous avons rencontrés et par quels procédés bactériologiques, ils furent décelés.

a) Dans l'observation de Widal et Abrami, il s'agissait d'un staphylocoque doré et d'un bacille gram négatif indéterminé se rapprochant par certains points de l'entérocoque.

Dans le bouillon et l'eau peptonée, ce bacille se développait lentement, sans troubler le bouillon. Il se formait sur les parois et au fond du tube, de petits dépôts pulvérulents.

Ces résultats furent obtenus par hémoculture pen-

dant la maladie et par ensemencements aseptiques d'organes après la mort. De plus, dans la bile on retrouva ces mêmes germes.

b) Dans l'observation de Jean Troisier, l'hémoculture était positive et la séro-agglutination montrait que le microbe de sortie était un bacille de la famille des paratyphiques A.

c) C'était un bacille typhique dans la communication de Garnier et Reilly. Le séro-diagnostic ne fut positif qu'au bout de 4 mois.

d) Dans celle de Jean Tapie, l'hémoculture était négative, mais le taux élevé de l'agglutination au 1/300 en 30 minutes pour la souche para B, chez un sujet non vacciné au TAB, permettait de rattacher ce germe de sortie à un paratyphique B.

e) Dans l'observation de Widal et Weissenbach qui, par la multiplicité et la répétition des recherches bactériologiques effectuées, prend la valeur d'une véritable expérimentation, les auteurs mirent en évidence un bacille qui présentait des caractères communs aux bacilles paratyphiques A et B, mais semblant néanmoins plus rapproché de ce dernier. Pour la simplicité de cet exposé nous considérerons donc, ce germe comme un paratyphique B.

Deux hémocultures furent positives.

Dans les urines, le germe fut retrouvé à l'examen direct et par cultures, à 10 reprises différentes. Par 3 fois, le sérum du malade montra une agglutination à 1/5000 pour ces germes.

f) Bruhl et Ferru, isolèrent par hémoculture un ba-

cille qui présentait des réactions identiques au bacille paratyphique B. Mais le séro-diagnostic ne fut positif que pour le bacille isolé du sang (au 1/100 en une demie-heure).

Ce bacille était très pathogène pour le cobaye, qu'elle que fut la provenance du germe (sang ou urine du malade).

Comme dans les expériences de Sanarelli, les cobayes moururent, mais on ne put mettre en évidence de spirochètes dans leurs organes; on retrouva simplement le germe de sortie, à l'état de pureté.

g) Ledoux et Retel, isolèrent par hémoculture un bacille paratyphique B dont le séro-diagnostic ne devint positif qu'à la convalescence.

h) Troisier, Barréty et Brouet notèrent la présence des cocci habituels de la suppuration dans le pus méningé de leur maladie. Cette constatation fut faite à l'examen microscopique direct.

i) Hamburger, Quellien, Baruck isolèrent après hémoculture un bacille paratyphique B. Le séro-diagnostic de Widal fut négatif.

j) Pagniez et Escalier trouvèrent un bacille paratyphique B au cours de 2 hémocultures.

k) Nicaud, Laudat, Gerbeaux et Paillas isolèrent à partir de 3 hémocultures un bacille de la famille des Salmonella, voisin du paratyphique B et du colibacille.

l) Enfin chez notre malade, à partir du pus méningé prélevé pendant la vie, et à partir du pus des petits abcès pulmonaires prélevé aseptiquement à l'autopsie,

nous pûmes isoler un pneumobacille de Friedlander, du type A, que certains caractères (liquéfaction de la gélatine) rapproche du *Bacillus cloacae*.

Pour nous résumer, les germes de sortie rencontrés au cours de la spirochétose ictéro-hémorragique, furent les suivants :

Le paratyphique B rencontré 6 fois

Le paratyphique A 1 fois

Le Bacille d'Eberth 1 fois

Le Pneumobacille de Friedlander 1 fois

Un bacille de la famille des *Salmonella* 1 fois

Un staphylocoque doré et entérocoque probable 1 fois.

Les cocci des suppurations 1 fois.

En dehors de ces deux derniers cas, le germe de sortie était unique.

II) Voyons maintenant quelle fut l'influence de ces germes de sortie sur la marche de la maladie.

Dans l'observation de Jean Tapie, où on met en évidence un paratyphique B, le malade présente en plus des signes cliniques d'une spirochétose ictérigène, des symptômes d'une affection typhique : température élevée avec dissociation du pouls, diarrhée persistante, taches rosées, hépato-splénomégalie.

Mais le pronostic n'en fut pas aggravé, car au bout de 3 semaines le malade entraînait en convalescence. Les deux affections semblaient évoluer simultanément, en combinant leurs effets.

Dans l'observation de Garnier et Reilly, on voit de

même, deux affections associées (spirochétose et typhoïde) qui combinent leurs symptômes, mais ici la marche de la maladie est aggravée puisqu'après guérison de la spirochétose la fièvre typhoïde évolue avec de nombreuses complications.

Dans l'observation de Widal et Weissembach, la spirochétose n'est nullement influencée par le germe de sortie en cause. Celui-ci semble traverser l'organisme comme un corps micellaire étranger et pourtant ce bacille — très voisin du paratyphique B — est très pathogène pour le cobaye.

Dans les observations de Bruhl et Ferru, de Ledoux et Retel, de Troisier, d'Hamburger, de Pagniez, on constate les mêmes faits.

Dans 4 cas la spirochétose se termina par la mort.

Le malade de Widal et Abrami meurt au bout de quelques jours d'hépatonéphrite spirochétosique. Le microbe de sortie était un staphylocoque et un bacille gram négatif.

Le malade de Nicaud meurt de la même façon, mais cette fois on trouve dans son sang un germe de la famille des salmonella.

Le malade de Troisier et Bariéty meurt en 8 jours de méningite purulente après morsure de rat, mais aucun examen bactériologique n'a pu confirmer la nature spirochétosique de l'affection initiale.

Notre malade, enfin, semblait en voie de guérison, quand se produisit l'infection méningée à pneumobacille de Friedlander qui l'emporta.

III) Nous avons remarqué que la plupart du temps, le germe de sortie au cours de la spirochétose était un germe bâtard, aberrant.

Tantôt il possède une réaction agglutinante paradoxale, comme dans le cas de Ledoux et Retel où l'on voit que le sérum du malade n'agglutine pas le paratyphique isolé de son sang, mais agglutine le paratyphique B de la souche de l'Institut Pasteur pour lequel précédemment il ne montrait aucune affinité agglutinante.

Tantôt le germe de sortie, possède des caractères communs à plusieurs bacilles d'une même famille.

Tout se passe comme s'il s'agissait d'individus microbiens résidant depuis longtemps dans l'organisme, ou de germes ayant essuyé dans l'économie une lutte microbienne acharnée qui leur aurait fait perdre leurs caractères spécifiques.

IV) Plusieurs hypothèses tentent d'expliquer la pathogénie de ces bactériémies au cours de la spirochétose ictérique.

Certains pensent qu'une atteinte antérieure même fruste par le microbe en cause ou même une vaccination est nécessaire pour expliquer la présence de ce germe dans l'organisme.

Il serait intéressant de suivre in vivo l'évolution microbienne récente et éloignée des vaccins bactériens. L'hémoculture, lesensemencements d'urine permettraient déjà d'éclaircir cette question. C'est pourquoi, nous avons l'impression très nette que si

l'on multipliait au cours de la spirochétose ictérigène les uro et hémocultures, les séro-diagnostic de Widal, on pourrait mettre fréquemment en évidence des germes de sortie au cours de cette affection, et faciliter l'étude de cette question très intéressante mais complexe.

D'autres pensent à une association pathologique accidentelle, dont la symptomatologie serait masquée par celle de l'affection primitive; mais l'importance accordée au hasard nous semble trop grande pour que l'on puisse souscrire à cette hypothèse.

Pour notre part, nous pensons avec Sanarelli que les spirochétidés, en se fixant sur le foie et les reins, sensibilisent l'organisme qui devient ainsi plus réceptif aux invasions microbiennes, qu'elles viennent de l'extérieur (eau, atmosphère, sol) ou de l'intérieur (vaccin, microbes commensaux). Ainsi quelle que soit l'origine de ces germes, ceux-ci acquièrent une virulence d'autant plus accentuée que le fléchissement de l'organisme est plus grand.

Le rôle du terrain, dont Pasteur entrevoyait déjà l'importance dans ses recherches sur la flacherie, nous semble en effet primordial. Et cette hypothèse a du moins le mérite de le respecter.

D'après Sanarelli, les spirochétidés produisent dans l'organisme une crise de nature analytique. (En effet on n'a pas pu démontrer la formation de substances toxiques par les spirochétidés) qui déclencherait l'irruption des germes de sortie.

Voici d'ailleurs ce que dit le bactériologiste italien

à ce sujet : « Le déclenchement et l'invasion microbienne coïncident d'ordinaire, avec une baisse brusque de la température du corps. Cette apyrexie, au lieu d'être une rémission fébrile, n'est souvent que l'équivalent hypothermique d'une crise soudaine de nature anapylactique qui coïncide avec l'infection de sortie.

La physionomie de toutes les lésions macro et microscopiques les plus graves, que l'on constate chez les animaux qui succombent à des infections spirochétosiques, témoigne de leur nature anaphylactique ».

Après cet exposé, il est permis de se demander si le bacille ictéroïdes de Sanarelli qui possède d'étranges affinités avec le paratyphique B, n'était pas lui aussi un germe de sortie au cours de la fièvre jaune.

Si cette hypothèse pouvait être confirmée, ce serait un nouveau caractère de ressemblance entre la fièvre jaune et la spirochétose ictéro-hémorragique qui en possèdent déjà beaucoup. Cette ressemblance entre ces deux maladies est si frappante que certains auteurs, dont M. le Professeur Tanon en particulier, pensent que la spirochétose ictérigène et la fièvre jaune ne sont probablement, que deux formes cliniques d'une même affection : l'une due à un virus à forme granuleuse invisible, transmissible à l'homme par certains moustiques dans certaines conditions météorologiques (la fièvre jaune) l'autre, (la spirochétose) due à un spirochète issu de ce même virus (amaryl), spirochète réalisant la forme de résistance et de conservation de ce virus.

Cette hypothèse nous paraît d'autant plus séduisante que ce mode de reproduction ou plutôt cette évolution semble être assez fréquente chez les spirochétidés. Levaditi n'a-t-il pas démontré l'absence de spirochète au cours de la syphilis expérimentale dans les ganglions poplités du lapin.

Cette hypothèse permettrait également d'expliquer « le trou bactériologique » que l'on rencontre dans la spirochétose ictérique du 6^e au 10^e jour.

On voit donc, par cet aperçu, que l'étude des germes de sortie au cours de la spirochétose ictérique, permettrait de jeter un peu de lumière, non seulement, sur cette maladie, mais aussi, sur d'autres affections à spirochétidés et même sur certaines affections qui, jusqu'à présent, semblaient être complètement étrangères aux organismes spirales.

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

OBSERVATION D'UN CAS DE SPIROCHETOSE ICTERO HEMORRAGIQUE COMPLIQUEE DE DIABETE RENAL

Mademoiselle Louise G..., 45 ans, entre en observation le 13 novembre 1937 à l'hôpital Pasteur, Service du Docteur René Martin, après le diagnostic « d'intoxication générale fébrile ».

Le début de la maladie remonte à cinq jours et fut caractérisé par l'apparition brutale de frissons, suivis d'une température élevée et de vomissements alimentaires et bilieux.

Quand nous la voyons le soir de son arrivée, nous sommes frappés (malgré la lumière artificielle qui amortit les teintes) de la couleur de ses téguments qui sont jaunes orangés.

Les conjonctives et la muqueuse sublinguale sont ictériques. Cette pigmentation cutanéo-muqueuse ne date que de la veille.

D'autre part le faciès fatigué, les traits tirés témoignent d'un degré d'intoxication profonde que viennent renforcer des accès douloureux qui sont le deuxième symptôme

caractéristique chez notre malade et qui font déjà soupçonner le diagnostic véritable de cette affection.

En effet, le moindre mouvement, involontaire parfois, à plus forte raison notre examen, quoique pratiqué avec beaucoup de ménagements, arrache à la malade des cris de douleurs.

Lorsqu'elle plie le genou par exemple, la souffrance est atroce. Ce ne sont cependant pas des névralgies, mais des myalgies comme nous le confirme la palpation, exquisement douloureuse des masses musculaires du mollet ; les muscles de la gouttière dorso-lombaire participent également à ce syndrome myalgique.

Actuellement la température est à 36°6. Le pouls bat à 70 et est bien frappé.

Le cœur est normal.

La tension artérielle prise au Vaquez est de 7 1/2-11.

Les lèvres fuligineuses portent des vésicules d'herpès desséchées.

La langue très sale est sèche et brunâtre ; la soif très vive.

L'abdomen est souple, sa palpation est indolore, on n'entend pas de gargouillements.

Le foie est de dimensions normales.

La rate, par contre, est perceptible sur plusieurs travers de doigts.

La malade est constipée. Nous apprenons cependant que ses matières jusqu'à présent n'étaient pas décolorées.

Les urines sont rares et très foncées, (500 grs par 24 heures) mais ne contiennent alors ni sucre, ni albumine, mais des pigments biliaires.

Par ailleurs, il n'y a ni épistaxis, ni d'hémorragie quelle qu'elle soit.

Absence complète de syndrome méningé. L'examen du système nerveux est négatif. Il faut noter cependant une

vive céphalée et le fait qu'au début de l'affection il y aurait eu un peu de raideur de la nuque.

Devant un tel tableau, nous ne pouvions pas ne pas penser à une spirochétose ictéro-hémorragique : les caractéristiques de l'ictère pleio-chromique, son apparition après une période de latence assez brève au cours d'un syndrome infectieux, sa coloration classique jaune orangé, la chute thermique, quoique précoce, les myalgies enfin si prononcées, levaient tous les doutes.

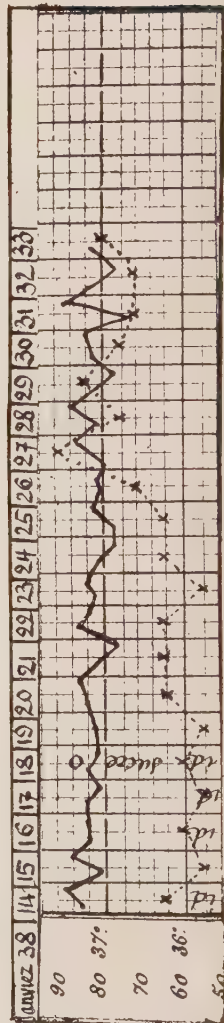
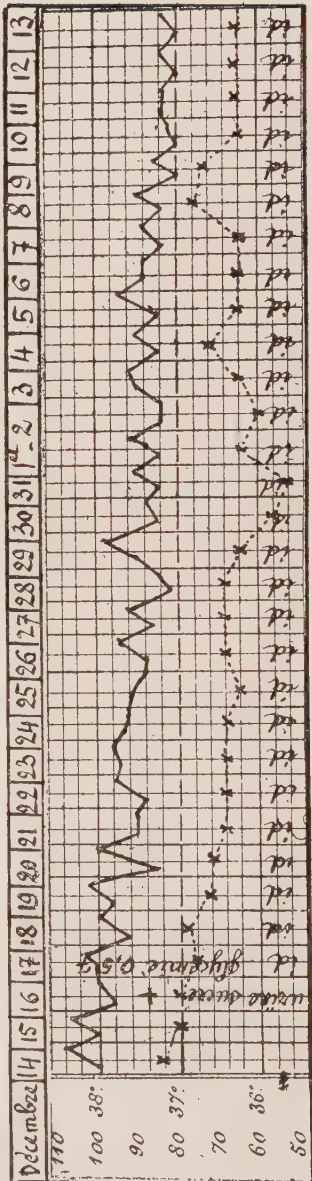
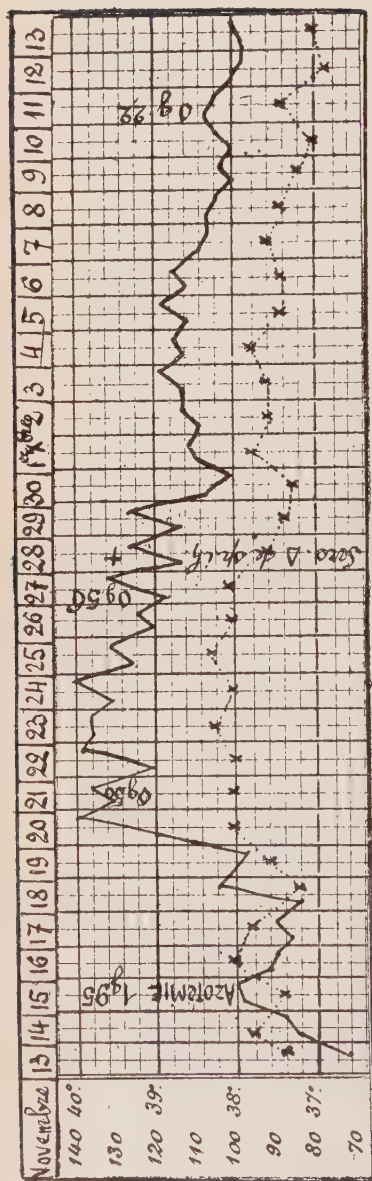
Nous cherchâmes alors à déceler un mode de contamination possible chez notre malade. Nous fûmes un peu déçu en apprenant qu'elle était institutrice — profession qui ne ménage aucun rapport avec les muridés. — D'autre part, elle n'avait pris ni bain de rivière, ni de piscine. Mais elle nous apprit — chose capitale — qu'elle habitait à Paris, rue Roquepine (8^e) un grenier infesté par les rats.

Evolution de la maladie :

Les 14 et 15 novembre, lendemain et surlendemain de son admission à l'hôpital Pasteur, la température s'achemine vers 38°. Les myalgies sont intenses, l'insomnie presque complète, mais l'ictère semble un peu moins orangé.

Les 16 et 17 novembre : la température est revenue à la normale, laissant derrière elle un petit clocher au cours de cette première rémission. Le pouls est en rapport avec la température. Le taux d'urée sanguine à ce moment est de 1 gr. 95 %. Le résultat et l'évolution ultérieure de l'azotémie qui montrera à plusieurs reprises un abaissement de l'urée sanguine, concommittant à une élévation thermique élevée semble corroborer les théories de MM. de Lavergne et Lemierre sur le rôle hypothermisant de l'urée.

Les urines contiennent de l'albumine mais cette constatation sera sans lendemain.



Les 18, 19 et 20 novembre, par conséquent en 3 jours, la température va s'élever à 40° et ce sera le début de l'unique rechute que fera notre malade. Il est à noter cependant dès maintenant que cette rechute sera particulièrement longue et constituera l'essentiel de la maladie, puisqu'elle ne durera pas moins de 46 jours.

D'autre part, dans cette période il se produira une dissociation du pouls d'avec la température, particulièrement nette et prolongée sur laquelle nous aurons à revenir.

Du 20 au 24 novembre : la température se maintiendra en plateau, très légèrement au-dessous de 40°. L'ictère est toujours rouge grenade. Les urines moins foncées et plus abondantes contiennent des pigments biliaires. La malade se plaint de douleurs abdominales très vives survenant par crises, apparaissant brusquement pour se terminer de même. Ces douleurs intestinales, au dire de la malade, sont spasmodiques et causent une sensation de brûlure épouvantable. Divers auteurs ont déjà signalé ces douleurs « tabétiformes » qu'ils attribuent à une irritation du plexus solaire.

Les myalgies persistent, quoique moins vives. Il faut noter également l'apparition d'un prurit qui durera quelques jours et qui semble en rapport — de même que la bradycardie — avec l'ictère.

D'autre part la malade accuse quelques accès de toux sèche, probablement d'origine réflexe.

Du 25 au 29 novembre inclus, la température oscille légèrement autour de 39°.

Depuis le début de la rechute la malade reste asthénisée, souffre de céphalée et de douleurs lombaires. L'azotémie est à ce moment à 0 gr. 56 %. Le signe du lacet maintenu pendant 10 minutes ne fait pas apparaître de piqueté hémorragique.

Le temps de coagulation est de 11 minutes environ.

Le temps de saignement de 3 minutes.

Le 27 novembre une prise de sang est pratiquée en vue du séro-diagnostic de la spirochétose.

Le résultat est positif. L'agglutination se produisant au delà de 1/1000.

Nous sommes au 19^e jour de la maladie.

Le 30 novembre, légère chute de la température à 38°.

Du 1^{er} au 9 décembre, le tracé thermique dessine une courbe à grand rayon, avec pour point de départ et d'arrivée 38° et pour sommet 38°9. Pendant cette période, on note un éclaircissement de l'ictère qui disparaîtra petit à petit.

L'état général se relève, l'appétit revient, l'asthénie est moins accusée.

Du 9 décembre au 19, la température avoisine 38°. Le pouls reste toujours dissocié, battant régulièrement à 80 par minute. A Vallassopoulo et Ph. Pagniez et ses collaborateurs ont insisté sur cette bradycardie qui serait de règle au cours de la convalescence ; mais cette particularité est rarement décrite au cours de la période fébrile de la maladie.

Pendant les 45 jours que dura cette rechute d'une longueur exceptionnelle, la courbe des pulsations de notre malade montre une dissociation très nette qui ne faiblit pas un seul jour.

Ce n'est qu'au 20^e jour de la convalescence ou de la période d'apyrexie complète que se rejoignent enfin les deux courbes de la température et du pouls, soit plus de deux mois après le début de la maladie.

Devant la persistance de cette température et la pâleur anémique du faciès de notre malade qui fait un contraste d'autant plus frappant que les jours précédents il était haut en couleurs de par l'ictère orangé, nous faisons

faire une numération globulaire avec formule leucocytaire dont voici le compte rendu :

Globules rouges :	4.300.000
Globules blancs :	12.200
Polynucléaires neutrophiles :	80
Métamyélocytes neutrophiles :	8
Myélocytes :	5
Lymphocytes :	2
Moyens mononucléaires :	4
Grands mononucléaires :	1

Il y a donc une anémie légère portant sur les globules rouges, comme il fallait s'y attendre.

Notre attention est bientôt attirée par une recrudescence de l'asthénie, en même temps qu'apparaissent deux symptômes nouveaux : de la polydipsie et de la polyurie. Le bocal d'urines renferme 2 litres 1/2 à 3 litres par 24 heures.

Le 17 décembre, dans ces urines on constate la présence d'albumine et pour la première fois depuis le début de la maladie la coexistence de sucre.

Nous sommes au 40^e jour de la maladie et le début de la rechute remonte à un mois.

La température est alors à 38°, et coïncidence remarquable, à partir de ce moment elle va s'acheminer, quoique très lentement vers la normale en une vingtaine de jours. Signalons en outre, que cette glycosurie fut accompagnée, pendant les deux premiers jours de son apparition, d'albuminurie.

Le dosage du sucre urinaire est de 4 grs 35 %.

La glycémie est de 0 gr. 51 %.

La réserve alcaline du sang, exprimé en volumes de CO² à 0° 760 mm. de Hg est de 51 pour 100 volumes de plasma.

La valeur normale chez l'adulte au repos étant de 53

à 77 volumes pour 100, nous voyons donc qu'il y avait acidose légère.

Notre malade était atteint de diabète rénal si l'on réserve cette définition au cas de glycosurie sans hyperglycémie.

Le diabète rénal est en effet caractérisé par de la glycosurie d'ordinaire modérée (entre 5 et 15 grs). Notre malade avait, si l'on s'en souvient 4 grs 35 % de glucose urinaire.

La glycémie doit être normale ou inférieure à la normale.

Dans notre cas le taux de glucose sanguin obéissait encore à cette règle, quoiqu'anormalement abaissé puisque Rathery avoue n'avoir jamais rencontré de diabète rénal avec une glycémie au-dessous de 0 gr. 58.

A notre avis, il s'agirait donc d'un diabète rénal. Mais, étant donné qu'il existait l'accompagnant, quelques symptômes cardinaux — peu marqué il est vrai — de diabète sucré c'est-à-dire polydipsie, polyurie, amaigrissement, acidose discrète, — ceci d'ailleurs nous autorise à penser qu'entre le diabète rénal et le diabète sucré il existe sans doute des formes de transitions — étant donné, disons-nous, ces particularités, nous avons mis en œuvre une thérapeutique insulinique.

Pendant 10 jours, *du 17 au 29 décembre*, la malade reçoit 20 unités d'insuline. La glycosurie persistant on supprime les boissons sucrées, puis le pain et les pâtes.

Le 30 décembre, il y a toujours du sucre dans les urines et nous augmentons les injections d'insuline à 30 unités par jour, jusqu'au 18 janvier. A ce moment la liqueur de Felhing n'est plus réduite par les urines de notre malade.

Du 18 janvier au 21 nous ne faisons plus que 10 unités insuliniques ; le sucre ne réapparaît pas.

Le 21 janvier cessation de l'insuline.

Le 26 janvier, régime alimentaire commun. Pas de glycosurie.

Le 1^{er} février, on instaure un régime extrêmement riche en hydrates de carbone, puisqu'il en contient 500 grs pour 24 heures, en vue d'une épreuve simplifiée d'hyperglycémie provoquée.

Voici la composition de ces menus avec leur teneur équivalente en hydrates de carbone.

A. — Menu du mardi 1^e février 1938.

1°) Petit déjeuner 8 heures.

Lait	416 grs	20 grs d'H. C.
Pain	100 —	52 —
Sucre	30 —	30 —
Beurre		

2°) Déjeuner 11 heures.

Pain blanc	100 grs	52 grs
Pommes de terre	300 —	60 —
Viande	50 —	
Biscuits secs	27 —	20 —

13 heures : Analyse d'urines : Négative.

3°) Dîner 17 heures.

Pain blanc	100 grs	52 grs
Un œuf		
Nouilles	150 —	99
Pruneaux	83 —	51

Total : 436 grs d'H. C.

19 heures, analyse d'urines : Négative.

B. — *Menu du mercredi 2 février.*

1°) *Petit déjeuner 8 heures.*

Lait	400 grs	20 grs d'H. C.
Sucre	20 —	20 —
Pain	100 —	52 —
Beurre		

2°) *Déjeuner 11 heures.*

Pain blanc	100 grs	52 grs
Viande	50 —	
Pommes de terre	200 —	90 —
Salade	50 —	2 —
Crème	100 —	20 —

Analyse d'urines : Négative.

3°) *Gôûter.*

Lait	150 grs	8 grs
Sucre	10 —	10 —
Biscuits	27 —	20 —

Total : 294 grs d'H. C.

16 heures, prise de sang pour glycémie.

Le résultat de cette glycémie donne 1 gr. 10 %.

La réserve alcaline du sang est de 62,4.

La thérapeutique insulinique semble avoir eu l'heureux effet de faire disparaître la légère acidose et d'abaisser progressivement jusqu'à zéro le taux de la glycosurie.

Voici ces différents dosages :

19 décembre	:	4	grs	35	pour 1000 cc. d'urine		
24	—	2	—	80	—	—	—
26	—	3	—		—	—	—
27	—	3	—		—	—	—
28	—	1	—		—	—	—
29	—	0	—	90	—	—	—
30	—	1	—	50	—	—	—
31	—	1	—	35	—	—	—
1 ^{er} janvier		1	—		—	—	—
4	—	1	—	10	—	—	—
8	—	0		90	—	—	—
11	—	Néant			—	—	—

Le 2 février notre malade sort de l'Hôpital entièrement guérie.

CHAPITRE II

COMMENTAIRES

Bien que cette spirochétose ictérigène fut typique et que le seul examen clinique en permit le diagnostic, plusieurs examens de laboratoire vinrent le confirmer.

Deux cobayes blancs furent inoculés par voie intrapéritonéale avec 3 cc du culot d'urines centrifugées de la malade, le 18 novembre 1937, soit 6 jours après l'entrée de la malade à l'Hôpital Pasteur.

L'un d'eux fut sacrifié un mois après, il ne présentait pas de lésions macroscopiques.

L'autre mourut le 29 novembre soit 11 jours après l'inoculation d'urines. Il présentait : un ictère jaune safran, des hémorragies multiples, des surrénales hémorragiques, des poumons parsemés de taches hémorragiques, un foie hypertrophié. A partir de ce foie, par des frottis colorés suivant la méthode de Fontana-Tribondeau, on put mettre en évidence des spirochètes.

La recherche de la spirochéturie dans les urines de la malade fut négative.

Mais la séro-agglutination spirochétosique pratiquée dans le laboratoire du Docteur Mollaret à l'Institut Pasteur fut positive à plus de 1/1000.

Il s'agissait donc bien d'une spirochétose ictérigène indiscutable, et la particularité de cette observation fut l'apparition au 33^e jour de la maladie d'un diabète rénal dont la naissance, l'évolution et la disparition dépendent manifestement de la spirochétose.

Plusieurs auteurs signalent la présence de glucose dans l'urine de leur malade; mais ce ne sont que des glycosuries passagères, sans lendemain ou durant 2 ou 3 jours. Mais nous n'avons pu retrouver dans la littérature de cas analogue où l'excrétion glycosurique persiste pendant plus d'un mois semblant nettement liée à la spirochétose ictérigène ou du moins déclenchée par elle.

Nous ne voulons pas revenir sur les particularités de ce diabète rénal dont nous avons noté les modalités au cours de l'observation.

Son étiologie est trop complexe pour que nous essayions d'en faire l'étude.

Devons-nous cependant incriminer le pancréas. Quelques auteurs, notamment Mayer, ont insisté sur les lésions pancréatiques au cours de la spirochétose. Louis Martin et Auguste Pettit signalent la présence du *spirochæta* ictéro-hémorragiæ dans cet organe. Il est donc plausible de supposer que ce spirochète puisse léser les îlots de Langerhans, comme il lèse les cellules du myocarde.

Peut-être faut-il admettre avec d'autres auteurs que la déficience pancréatique dans ce cas particulier n'est qu'un des éléments de déficience de l'organisme tout entier et que la lésion pancréatique ou son trouble fonctionnel, accompagne le plus souvent et d'une façon plus ou moins évidente des lésions hépatiques et rénales que l'examen clinique a permis précocement et avec soin d'établir.

Cette façon de voir est même intéressante car elle fait entrer ce deuxième cas clinique — et c'est pourquoi nous l'avons placé dans ce travail — dans un cadre voisin du premier où la complication, (irruption d'un microbe de sortie, jusqu'alors saprophyte ou inoffensif, altération passagère d'un organe d'autre part), n'est que la manifestation identique d'une chute de résistance de l'organisme, dans l'un et l'autre cas.

CONCLUSIONS

1° Nous relatons, dans une première observation personnelle, un cas de spirochétose ictéro-hémorragique qui se termina par une méningite mortelle à pneumobacille de Friedlander.

Nous considérons ce germe comme « un microbe de sortie ».

2° A cette occasion, nous passons en revue, onze observations de spirochétose ictérigène où il fut trouvé un germe de sortie.

Après cette analyse, nos conclusions sont les suivantes :

a) Ces germes sont le plus souvent des bacilles typhiques ou paratyphiques, avec une prédilection marquée pour le paratyphique B.

Parfois ils appartiennent à des germes voisins : Colibacille, pneumobacille de Friedlander, *Salmonella*. Dans un cas, on trouva un staphylocoque doré qui — fait exceptionnel — était associé à un bacille gram négatif.

b) La plupart du temps il s'agit de germes aberrants.

En général, ces germes n'ont aucune action sur l'évolution de la spirochétose; ils semblent traverser l'organisme comme des corps étrangers inertes.

Parfois, ils impriment à l'affection primitive une allure particulière, lui donnant des symptômes qui leur sont propre, mais sans aggraver le pronostic

Dans 3 cas sur 12, l'évolution fut fatale.

d) Plusieurs hypothèses tentent d'expliquer la pathogénie de ces germes de sortie.

α) Certains pensent qu'une atteinte antérieure, même fruste, par le microbe en cause, ou même une vaccination contre celui-là, est nécessaire pour expliquer sa présence dans l'organisme.

Une étude suivie de l'évolution microbienne des vaccins bactériens, tant chez l'homme que chez l'animal, contribuerait à éclaircir ce problème.

β) D'autres auteurs, pensent à une association pathologique accidentelle. La seconde affection serait masquée par la symptomatologie de l'affection primitive. Nous estimons que cette hypothèse accorde au hasard une importance trop grande.

γ) Pour notre part, nous pensons avec Sanarelli en particulier, (dont nous mentionnons les travaux sur la spirochétose ictérigène expérimentale et les microbes de sortie), que les spirochétidés en se fixant électivement sur le foie et les reins, sensibilise l'organisme (comme dans le choc anaphylactique) qui devient ainsi plus réceptif aux invasions microbiennes, qu'elles viennent du milieu extérieur (atmosphère).

re, sol, eau) ou qu'elles soient d'origine intrinsèque (germes microbiens vaccinaux, microbes commensaux). Ces germes acquièrent une virulence ou une toxicité d'autant plus grande que le fléchissement de l'organisme est plus accentué.

3°) Cette hypothèse nous permet de faire entrer une seconde observation personnelle (un cas de spirochétose ictéro-hémorragique compliqué de diabète rénal) dans un cadre voisin de la première, où la complication : manifestation d'un microbe de sortie jusqu'alors saprophyte, altération passagère d'un organe d'autre part, ne sont que deux manifestations identiques d'une chute de résistance de l'organisme.

Vu : le Doyen de la Faculté,
TIFFENEAU.

Vu : le Président de thèse,
L. TANON.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
ROUSSY.

RESUME BIBLIOGRAPHIQUE

On pourra consulter les ouvrages suivants :

FIESSINGER Noël. — Leçons sur les maladies du foie.
Maloine, Paris, 1933.

INSTITUT PASTEUR. — Cours de microbiologie, 1937-1938.

MARTIN Louis et PETTIT Auguste. — Spirochétose ictéro-hémorragique. *Monographie de l'Institut Pasteur*.
Masson, éd., 1919. 1 vol. de 284 p. avec 13 planches
Hors-texte en noir et en couleurs.

PETTIT Auguste. — Contribution à l'étude des spirochètidés. 1928. 2 tomes. Bibliographie très complète.
Chez l'auteur, 70, rue Julien, Vanves (Seine).

NICOLLE Charles. — Destin des maladies infectieuses.
Alcan, éd.

TROISIER et BOQUIEN. — La spirochétose méningée. Masson, éditeur.

THÈSES, REVUES ET JOURNEAUX MÉDICAUX

BERTRAND FONTAINE. — Etude clinique et anatomique des pneumopathies à bacilles de Friedlander. Thèse Paris, 1926.

- BERTRAND FONTAINE et PARLIER R. — Pyélonéphrite à pneumobacille de F. *Arch. Méd. des enf.* xxxv, 32, 217.
- BRUHL I. et FERRU M. — Ictère infectieux de nature et d'étiologie discutables spirochétosique ou paratyphique. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 26 mars 1926, p. 512-515.
- CARNOT et WEIL HALLÉ. — Etude clinique et bactériologique d'une petite épidémie d'ictères infectieux. *Soc. Méd. des Hop. de Paris*, 21 mai 1915.
- CHAUFFARD A. — Rapport sur un travail de MM. Louis Martin et Auguste Pettit ayant pour titre : « trois cas de spirochétose ictéro-hémorragique en France ». *Bull. de l'Acad. de Médecine*, LXXVI, n° 44, 346-361, 1916.
- CLEMENT P. et FIESSINGER N. — Deux cas de spirochétoses ictériques avec reproduction expérimentale, spirochéturie et insuffisance hépatique glycuronique.
- COURCOUX A. et CORDEY A. — S. i. h. au cours d'une syphilis serondaire. *Journ. Physiol. et Patho. génér.*, XXII, 24, 345-348.
- FIESSINGER N. — La nouvelle spirochétose : la spirochétose française. *Ann. de Méd.*, 1918, p. 156.
- FIESSINGER N. et LEROY Ed. — Spirochétose ictérique à sp. ictéro-hémorragiæ, forme myalgique, méningée, hémorragique. Action rapide du sérum « Martin et Auguste Pettit ». *B. Soc. Méd. des Hop. de Paris*, XLI, 1035-1037, 1917, 17 octobre.
- GARNIER M. et REILLY J. — Spirochétose ictérigène et fièvre typhoïde associées. *Soc. Méd. Hop. Paris*, XLI, 576-580.

- CARNIER M. et REILLY J. — Ictère à spirochètes associés à une syphilis secondaire en évolution. *Soc. Méd., Hop. Paris* XLI, 970-973, 1917.
- HAMBURGER M., QUELLIEN et BARUCK. — Spirochètose. Baccillémie concomitante à bacille paratyphique B. Troubles mentaux au cours de la convalescence. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1662-1666, 29 nov. 1925.
- JOB et SALVAT. — Typhus exanthématique et bacille paratyphique B. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 12 juin 1914.
- KITOAKA M. — Weber die glykosurie bei spirochaetosis ictéro-hémorragiae. *Japan journ. of. Méd. Sciences*, VIII. *Intem. Méd. Pediatrics and Psych*, II, n° 3, 32, 239.
- LEDoux E. et RETEL M. — Spiro-i-h. Bacillémie concomitante à paratyphique B.
- LEGRAND A. — Mort par méningite à pneumobacille de Friedlander au cours d'une paralysie générale de début atypique. *Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 31 juillet 1925. p. 1250-1252.
- LEMIERRE A. et LÉON KINDBERG M. — Sur quelques aspects cliniques et anatomo-pathologiques des poumons à Pneu. de Friedlander (à propos de 3 observations). *Paris Médical*, 17 janvier 25, 67-74.
- LÉVY BRUHL et VIALA. — Sur les infections génito-urinaire à p. de Friedlander. *Journ. Urol.*, xxxix, 35, 193.
- MAY et BOULIN R. — Ictère grave avec septicémie colibacillaire simulant une sp. i. h. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 26 fév. 1926, p. 324-328.
- MAYER A. — Veränderungen der Bauchspeicheldrüse bei

der Weilschen Krankheit. *Deutsche Méd. Wacheuschr*, t. XLIV, 1^{er} août 1918, p. 857-860.

MOLLARET P. et FERROIR J. — A propos de 2 observations de sp. i. h. dont une avec une myocardite mortelle. Contribution à l'étude de la réaction méningée des formes typiques ictérigènes. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, n° 31-35, 1622.

MOLLARET P. et Berthe ERBER. — Contribution à l'étude physio-pathologique de la sp. méningée pure. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 29 nov. 35, p. 1641.

NICAUD P., LAUDAT M., GERBEAUX J. et PAILLAS P. — S. i. h. d'origine hydrique avec bactériémie. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 4 décembre 1936, p. 1638.

PAGNIEZ et ESCALIER. — Hépto-néphrite avec énorme azotémie, suivie de paratyphoïde B. Guérison. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 4 mars 1926, p. 316-320.

PISAVY A. — Ictère spirochétosique et néphrite scléreuse. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, XLII, 835-838, 1918.

SANARELLI G. et PERGHER G. — Patogenesi delle spirochetosi ictérogène. L'azione patogena dei microbi di sortita nelle spirochetosi. *Annali d'Igiene*, n° 6, 29-401.

SANARELLI G. et PERGHER G. — Pathogénie des spirochétoses ictérogènes. Spirochétose et microbes de sortie. *Ann. de l'Institut Pasteur*, XLIII, 29-89.

SANARELLI G. et PERCHER G. — Sur la pathogénèse des spirochétoses ictérogènes. 3^e Congrès intern. de pathol comp., 16 avril in : *Rev. pathol. comp.*, février 1937, n° 485.

SARRAILHÉ et CLUNET. — Typhus exanthémratique et ba-

cille paratyphique B. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*,
12 juin 1914.

TANON L. — Sur les maladies épidémiques en 1936. *Bull. Acad. Méd.*, cxviii, 37, 360.

TANON L. — Epidémiologie générale. *Revue Méd. Franc.*,
n° 1, 35-37.

TANON L. — Les maladies coloniales, *Monde Médical*
(numéro spécial sur les nouveautés de l'année).

TANON L. et DUJARRIC DE LA RIVIÈRE. — Bactériologie,
hygiène, maladies infectieuses en 1922. *Revue méd. franc.*, 4^e année, oct.-nov. 1923.

MARTIN L. et PETTIT A. — Présentation de préparations
microscopiques et de pièces anatomo-pathologiques
relatives à la s. i. h. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXXIX, 657, 1916.

MARTIN L. et PETTIT A. — Evolution de la s. i. h. expéri-
mentale chez le cobaye. *Comptes rendus séance soc. biol.*, LXXX, 65-66, 1917.

MARTIN L. et PETTIT A. — A propos des lésions histolo-
giques qui surviennent chez l'homme au cours de
la s. i. h. *Comptes rendus séance soc. biol.*, LXXV,
640-642, 1917.

MARTIN L. et PETTIT A. — Séro-diagnostic de la s. i. h.
Soc. Méd. des Hôp. de Paris XLII, 672-675, 1918.

WIDAL F. et ABRAMI. — Ictère grave infectieux avec ré-
tention et avec urémie sèche par azotémie. Perméa-
bilité des voies biliaires. Hyperplasie des cellules hé-
patiques. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 20 oct. 1933,
p. 1086.

WIDAL F. et WEISSENBACH R. J. — Ictère spirochétosique à recrudescence fébrile. Bacillémie et bacillurie concomitantes à bacille paratyphique, *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 12 mars 1926, p. 434-439.

ZLATOGOROFF S. — Microbes de sortie et leurs rôles dans la pathologie. *Klin médi-Russe*, n° 3, 1929.

TABLE DES MATIERES

Introduction	11
--------------------	----

PREMIÈRE PARTIE

Historique	14
------------------	----

<i>Chapitre premier.</i> — Observation d'un cas de spirochétose ictéro-hémorragique terminée par une méningite purulente mortelle à pneumobacille de Friedlander.....	20
---	----

<i>Courbe thermique</i>	19
-------------------------------	----

<i>Chapitre deuxième.</i> — Commentaires sur cette observation	27
--	----

<i>Chapitre troisième.</i> — Observations de spirochétose ictéro-hémorragique avec « germes de sortie ».	35
--	----

<i>Chapitre quatrième.</i> — Les germes de sortie au cours de la spirochétose ictéro-hémorragique.....	48
--	----

DEUXIÈME PARTIE

<i>Chapitre premier.</i> — Observation d'un cas de spirochétose ictéro-hémorragique compliqué de diabète rénal	61
--	----

<i>Courbe thermique</i>	64
-------------------------------	----

<i>Chapitre deuxième.</i> — Commentaires.....	72
---	----

Conclusions	75
-------------------	----

Bibliographie	79
---------------------	----

